ZUR UNTERSUCHUNG DER REAKTIVITÄT VON 7a-HYDROXY-5-OXO-5,7a-DIHYDRO-INDOL-DERIVATEN

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
des
Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

EDOHO JOHN EDOHO
aus EKET/NIGERIA

Marburg 1979

Druck: Mauersberger, Marburg

ZUR UNTERSUCHUNG DER REAKTIVITÄT VON 7a-HYDROXY-5-OXO-5,7a-DIHYDRO-INDOL-DERIVATEN

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
des
Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

EDOHO JOHN EDOHO

aus EKET/NIGERIA

Marburg 1979

Druck: Mauersberger, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Vom Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

als Dissertation angenommen am: 23. Mai 1979
Tag der mündlichen Prüfung: 23. Mai 1979
Berichterstatter: Prof. Dr. U. Kuckländer
Mitberichterstatter: Prof. Dr. G. Seitz

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität Marburg/Lahn auf Anregung und unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. U. Kuckländer.

Für seine großzügige Unterstützung und seinen stets hilfreichen Rat möchte ich ihm an dieser Stelle herzlich danken.

Der Otto Benecke Stiftung bin ich für ein Stipendium zu Dank verpflichtet.

Meinen Eltern gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546027_0049

Inhaltsverzeichnis

A. Theoretischer Teil

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Problemstellung	3
III.1.	Herstellung und Struktur von 7a-Hydroxy-5-oxo-1,2-dimethyl-5,7a-dihydro-indol-3-carbonsäureethylester 18	6
III.2.	Nebenprodukte der Reaktion	8
III.3.	Zersetzung des Carbinolamins 18	12
III.4.	Cyclisierungsversuch bei 5,5'-Dihydroxy-1,1', 2,2'-tetramethyl-4,4'-diindol-3,3'-dicarbonsäure-diethylester und 5,5'-Dihydroxy-1,1', 2,2'-tetramethyl-4,6'-diindol-3,3'-dicarbonsäure-diethylester	12
IV.	Untersuchung zur Entstehung von 1,2,5,6-Tetramethyl-1,5-dihydro-pyrrolo- 2,3-f - indol-3,7-dicarbonsäurediethylester	14
V.	Umsetzung von o-Phenylenediamin, mit Carbinolamin 18	16
VI.1.	Reaktion mit Enaminen	21
VI.1.1.	Umsetzung mit ß-Piperidino-crotonsäure-ethylester	22
VI.1.2.	Umsetzung mit N-(m-Trifluoranilino)-ß-amino-crotonsäureethylester	23

Seite

VI.1.3. Umsetzung mit N-(p-Nitroanilino)-ß-aminocrotonsäureethylester 24

VI.1.4. Umsetzung mit N-methyl-ß-aminocrotonsäureethylester 28

VI.2. Auswertung der spektralen Ergebnisse 31

VI.2.1. Strukturaufklärung von 42/42a und 43 31

VI.2.1.1. IR-Spektren 31

VI.2.1.2. ^{1}H-NMR-Spektren 33

VI.2.1.3. ^{13}C-NMR-Spektrum 35

VI.2.1.4. Massen- und UV-Spektren 38

VII. Reaktion mit OH-aciden-Verbindungen 39

VII.1. Reaktion mit Benzaldehyd 39

VIII. Reaktion von 18 mit CH-aciden-Verbindungen 40

VIII.1. Umsetzung mit Acetessigsäureethylester 40

VIII.2. Umsetzung mit Cyanessigester 43

VIII.3. Umsetzung mit 1,1,1-Trifluor-2,4-pentandion 47

VIII.4.1. Umsetzung mit ß-Ketoestern und Säurekatalyse - zur Darstellung von Furano-indol-Derivaten 49

VIII.4.2. Umsetzung mit Acetessigester unter Basenkatalyse - Versuch zur Darstellung von Furano-indol-Derivat 51

		Seite
IX.	Reaktion von Aminen und Carbanionen-CH-acider Verbindungen an der 2-Methyl-Gruppe des Carbinolamins 18	53
IX.1.	Spektroskopische Untersuchungen von 57a - d und 47	55
X.	Reaktionen mit Acetylhalogenid	61
X.1.	Verhalten von 18 gegenüber Halogenwasserstoffsäure	64
X.2.	Reaktion mit Acetamidiniumchlorid	65
XI.	Darstellung von N-(1,2-dimethyl-5-hydroxy-3-carbethoxy-4-indolyl)-pyridiumchlorid	66
XII.	Reaktion von 18 mit Phenol bzw. Kresol	72
XIII.	Umsetzung von Carbinolamin 18 mit SH-aciden-Verbindungen	74
XIII.1.	Reaktion mit bifunktionellen Nukleophilen - 2-Aminothiophenol bzw. 2-Aminophenol	74
XIII.2.	Umsetzung mit Thioessigsäure bzw. Thiobenzoesäure	76
XIII.3.	Strukturaufklärung von 72, 73, 75 und 76	77
XIII.3.1.	UV-Spektren	77
XIII.3.2.	IR-Spektren	79
XIII.3.3.	Diskussion der ^{1}H-NMR-Spektren	80

Seite

XIII.3.4. ^{13}C-NMR-Spektren 86

XIII.3.5. Röntgenstrukturanalyse 89

XIII.3.6. Massenspektren 91

XIII.4. Umsetzung mit N-Acetyl-L-cystein 94

XIV Zusammenfassung 98

XV Literaturverzeichnis 152

B. Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen 104

7a-Hydroxy-1,2-dimethyl-5-oxo-5,7a-dihydro-indol-3-carbonsäureethylester 18 106

1,2,5,6-Tetramethyl-1,5-dihydro-pyrrolo 2,3-f -indol-3,7-dicarbonsäurediethylester 19 108

2,3-Dimethyl-3H-pyrrolo 3,2-a phenazin-1-carbonsäureethylester 31 109

5,5'-Dihydroxy-1,1',2,2'-tetramethyl-4,4'-diindol 34 111

1,2-Dimethyl-4-hydroxy-5-propionyloxy-indol-3-carbonsäureethylester 41 112

Seite

1,2-Dimethyl-5-oxo-7-(1'-carbethoxy-2'-methylimino-1-propyl)-7a-hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydro-indol-3-carbonsäureethylester 42 113

1,2-Dimethyl-5-oxo-7-(1-carbethoxy-2-methylamino-1-propen-1-yl)-7a-hydroxy-5,6,7a-tetrahydro-indol-3-carbonsäureethylester 42a 113

1,2-Dimethyl-5-oxo-7-(1'-carbethoxy-2'-oxo-1-propyl)-7a-hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydro-indol-3-carbonsäureethylester 43 114

5-Benzoyl-4-hydroxy-1,2-dimethyl-indol-3-carbonsäureethylester 44 115

4,5-Dihydroxy-1,2-dimethyl-indol-3-carbonsäureethylester 45 116

2(1-Methyl-3-carbethoxy-5-hydroxy-indol-2-yl-methyl)-2-cyano-essigsäureethylester 47 118

2,2 Bis(3-carbethoxy-4,5-dihydro-1,2-dimethyl-5-oxo-indol-4-yl) -2-cyano-essigsäureethylester 48 119

4-Hydroxy-5-(1,1,1-trifluor-4-oxo-2-penten-2-yloxy)-1,2-dimethyl-indol-3-carbonsäureethylester 51 120

6-Phenyl-1,5-dihydro-furano- 2,3-f -indol-3,7-dicarbonsäureethylester 53 121

5-Hydroxy-N-(1-methyl-3-carbethoxy-2-indolyl-methyl) piperidinium-hydrochlorid(1) 54 122

5-Hydroxy-1-methyl-2-piperidinomethyl-indol-3-carbonsäureethylester 57a 123

Seite

5-Acetoxy-1-methyl-2-piperidinomethyl-indol-3-carbonsäureethylester 127

5-Hydroxy-1-methyl-2-morpholinomethyl-indol-3-carbonsäureethylester 57b 128

5-Hydroxy-1-methyl-2 N-(2-pyridyl)-aminomethyl - indol-3-carbonsäureethylester 57c 129

5-Acetoxy-1-methyl-2 N-(2-pyridyl)-N-acetyl-methyl - indol-3-carbonsäureethylester 130

5-Hydroxy-1-methyl-2 (1'-oxo-5',5'-dimethyl-3'-hydroxy-2'-cyclohexen-2-yl-methyl) -indol-3-carbonsäureethylester 57d 131

5-Acetoxy-1-methyl-2 (1'-oxo-5',5'-dimethyl-3'-ethoxy-2-cyclohexen-2-yl-methyl) -indol-3-carbonsäureethylester 132

5-Hydroxy-6-chlor-1,2-dimethyl- und 5-Hydroxy-4-chlor-1,2-dimethyl-indol-3-carbonsäureethyl-ester 60a und 61a 133

5-Acetoxy-6-chlor-1,2-dimethyl-indol-3-carbonsäure-ethylester 60b 137

5-Acetoxy-6-brom-1,2-dimethyl-indol-3-carbonsäure-ethylester 60c 138

5-Acetoxy-4-chlor-1,2-dimethyl-indol-3-carbonsäure-ethylester 61b 139

N- 1,2-Dimethyl-5-hydroxy-3-carbethoxy-4-indolyl- - pyridiniumchlorid 64 140

Seite

5-Hydroxy-4-(6)-(hydroxyphenyl)-indol-Derivate 66 und 67 141

5-Acetoxy-4-hydroxy-1,2-dimethyl-indol-3-carbonsäureethylester 27 143

1,2-Dimethyl-6,9-dioxo-8-(2-amino-thiophenyl)-1-aza-spiro[4,4]non-2-en-carbonsäureethylester 72 144

1,2-Dimethyl-5-oxo-7- 2-amino-thiophenyl 7a-hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydro-indol-3-carbonsäureethylester 73 145

1,2-Dimethyl-5-oxo-7-thioacetoxy-7a-hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydro-indol-3-carbonsäureethylester 75a 146

1,2-Dimethyl-6,9-dioxo-8-thioacetoxy-1-aza-spiro[4,4]non-2-en-3-carbonsäureethylester 76a 147

1,2-Dimethyl-5-oxo-7-thiobenzoyl-7a-hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydro-indol-3-carbonsäureethylester 75b 148

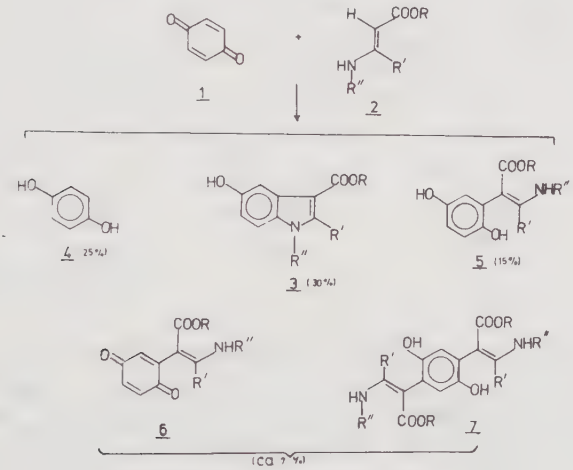
1,2-Dimethyl-6,9-dioxo-8-thiobenzoyl-1-aza-spiro[4,4]non-2-en-3-carbonsäureethylester 76b 149

5-Acetoxy-1,2-dimethyl-7-thioacetoxy-indol-3-carbonsäureethylester 81 150

Theoretischer Teil

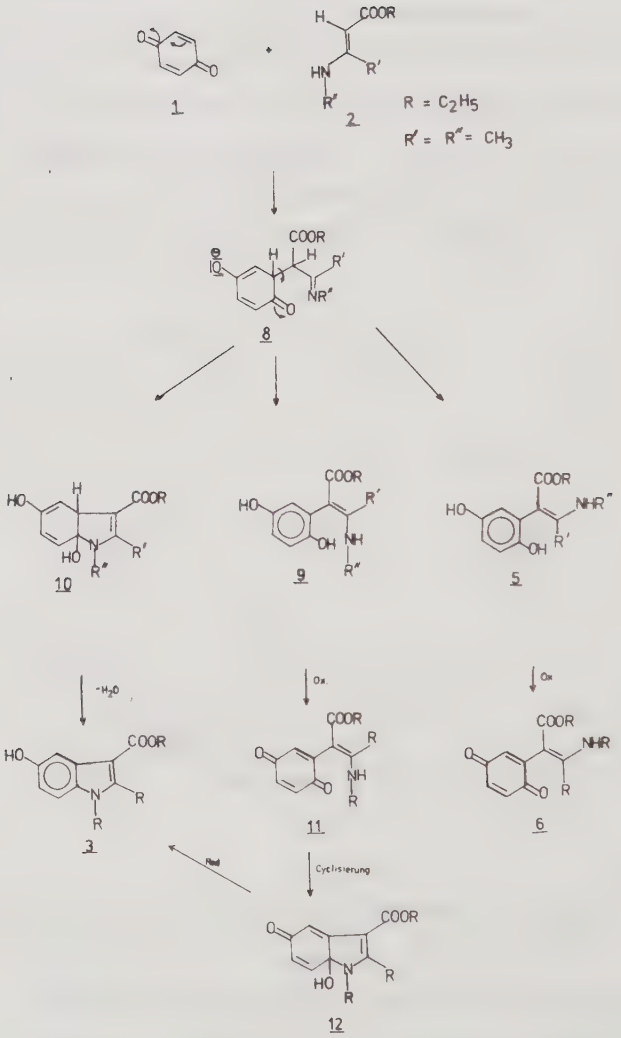
I. Einleitung

Die Umsetzung von 1,4-Benzochinon 1 mit ß-Aminocrotonsäureestern 2 zu 5-Hydroxyindol-Derivaten 3 und verschiedenen Nebenprodukten wurde zuerst von C.D. Nenitzescu [1] durchgeführt. Diese Reaktion wurde später von vielen Autoren [2-9] untersucht und ist unter dem Namen - "NENITZESCU-INDOL-SYNTHESE" [10-11] bekannt. Es sollen hierbei nach den Angaben in der Literatur [8, 10, 11] folgende Produkte entstehen (Schema 1):



Der Mechanismus des Reaktionsverlaufs wurde von G. Domschke [12,13], Yamada [14], Grinev [15], Raileanu u.a. [16] untersucht. Im ersten Reaktionsschritt wird eine 1,4-Addition des Enamins 2 an das chinoide System angenommen. Das ß-C-Atom des Enamins fungiert hierbei als nukleophiler Reaktionspartner. Es bildet sich als

Schema 2



erstes Zwischenprodukt 5 bzw. 9. Die Hydrochinon-Derivate vom Typ 5 (Z-Form) +) konnten isoliert [15a, 31] und in Gegenwart von Säure und einem Oxidationsmittel zum Indol vom Typ 3 umgesetzt werden. Es wurde behauptet [15a], daß das Hydrochinon-Derivat 5 nach der Oxidation und der Behandlung mit Alkohol als Chinon-Derivat 11 vorliegt. Im Rahmen einer weitergehenden Untersuchung des Reaktionsprodukts konnte Kuckländer [17] 1972 feststellen, daß bei dieser Reaktion ein Cyclisierungsprodukt vom Typ 12 entstanden war (Schema 2).

Das Carbinolamin 12 läßt sich reduktiv in ein Indol-Derivat 3 überführen und stellt somit ein wichtiges Zwischenprodukt der Nenitzescu-Reaktion dar. Die Struktur 12 ist ferner als wichtige Schlüsselverbindung für die Bildung diverser Nebenprodukte der Nenitzescu-Reaktion anzusehen.

II. Problemstellung

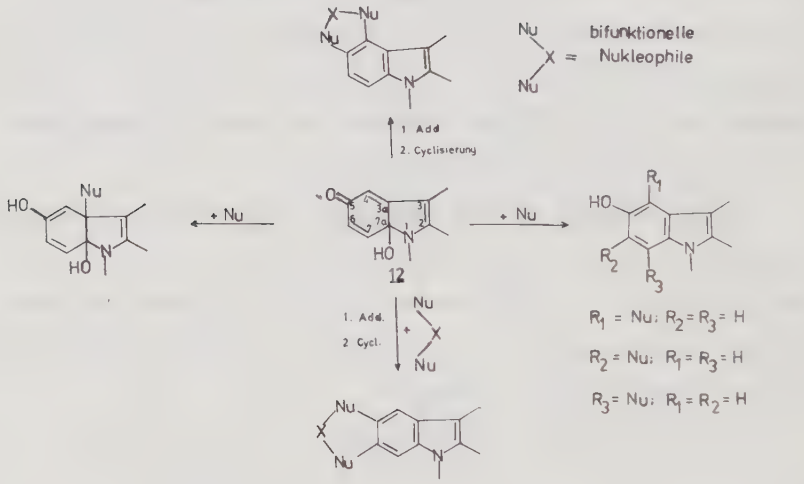
Meine Aufgabe sollte nun darin bestehen, die Reaktivität der 7a-Hydroxy-5-oxo-7a-dihydro-indol-Derivate 12 zu untersuchen. Interessant erschienen Umsetzungen des chinoiden Ringsystems mit nukleophilen Verbindungen. Ein Angriff des Nukleophils in 3a, 4, 6 und 7-Stellung ist denkbar. Es sollte auch versucht werden, mit bifunktionellen Nukleophilen durch

---

+) Die Z-Form Bezeichnung bezieht sich auf die Stellung der Aminogruppe zu dem Benzochinonring.

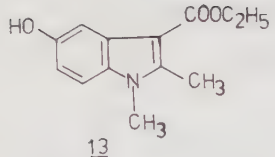
Ringschluß-Reaktion zu mehrfach kondensierten Heterocyclen zu gelangen (Schema 3).

Schema 3



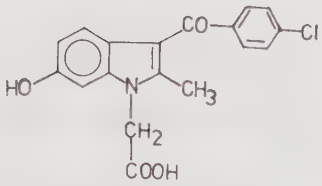
Die Synthese von Indol-Derivaten hat aufgrund der pharmakologischen Aktivitäten zahlreicher natürlicher und synthetischer [19a] 5-Hydroxy-indole - wie z.B. Dimekarbin (Mecarbinat) 13 und Clometacin (Dupe'ran) 14 - auf pharmazeutischem Gebiet Interesse erregt.

Eiden und Kuckländer [18] stellten Indol-Derivate vom Typ 17 als potentielle Antiphlogistika nach dem Nenitzescu-Verfahren dar. Weiterhin wurden verschiedene pharmakologische Wirkungen der substituierten Indol-Derivate vom Typ 15 und 16 nachgewiesen [19].



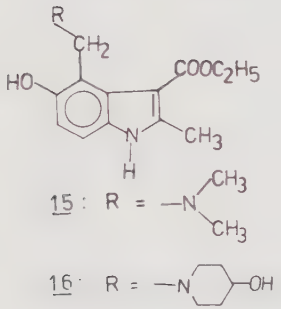
13

DIMEKARBIN (Mecarbinat)
Antihypertensivum

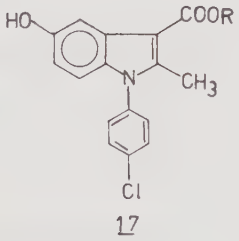


14

CLOMETACIN (Dupe'ran)
Cassenne/Frankreich
Analgeticum



hypoglykämisch



17

Antiphlogistika

Bei der Vielzahl der Variationsmöglichkeiten [1, 3, 20-29], die bei der Indol-Synthese nach Nenitzescu durchgeführt worden sind, ist meines Wissens bisher außer 18 kein weiteres Carbinolamin vom Typ 12 isoliert worden [16]; das N-Methyl-substituierte Carbinolamin 12 war bekannt und wurde daher von mir als Ausgangssubstanz für meine Arbeit verwendet.

III.1. Herstellung und Struktur von 7a-Hydroxy-5-oxo-1,2-dimethyl-5,7a-dihydro-indol-3-carbonsäureethylester 18; Nebenprodukte der Reaktion

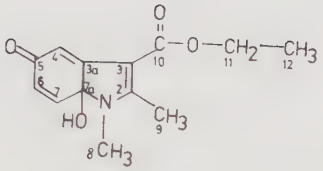
Die Nenitzescu-Reaktion wurde von vielen Autoren [1-8, 32-33] in verschiedenen Lösungsmitteln - z.B. trockenem Ethanol, Benzol, Chloroform, Dichlormethan, Dichlorethan - unter azeotroper Destillation des Reaktionswassers und auch in Essigsäure [30] durchgeführt [+]. Ich konnte 18 analog zur Literaturvorschrift [6-8] in Dichlorethan bzw. Dichlormethan unter Kühlung bei Raumtemperatur über 5 in besserer Ausbeute erhalten (ca. 30 - 40 % berechnet auf Benzochinon - vergl. S.1) [++].

Das gewünschte Carbinolamin 18 konnte dann nach einer von mir modifizierten Vorschrift von Grinev u.a. [15a] aus 5 und 9 dargestellt werden.

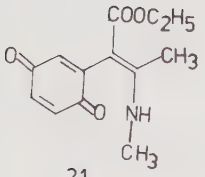
Zusätzlich zu den früher durchgeführten spektroskopischen Untersuchungen [34] konnte ich die Struktur 18 durch das ^{13}C-NMR-Spektrum bestätigen. Maßgebend für die Struktur war das Fehlen einer dritten Carbonylbande, die für den Fall der ringoffenen Form 21 zu erwarten gewesen wäre, und das Auftreten eines Signals bei 98,1 ppm als Singulett, das dem C_{7a}-Atom zugeordnet werden muß (Abb. 1, Tab. 1).

+) Die Absicht der genannten Autoren war, 5-Hydroxy-indol-Derivate 3 in guter Ausbeute zu bekommen; ich dagegen wollte mehr von 5 erhalten.

++) Die prozentuale Angabe bezieht sich auf die Ausbeute von 5.



18



21

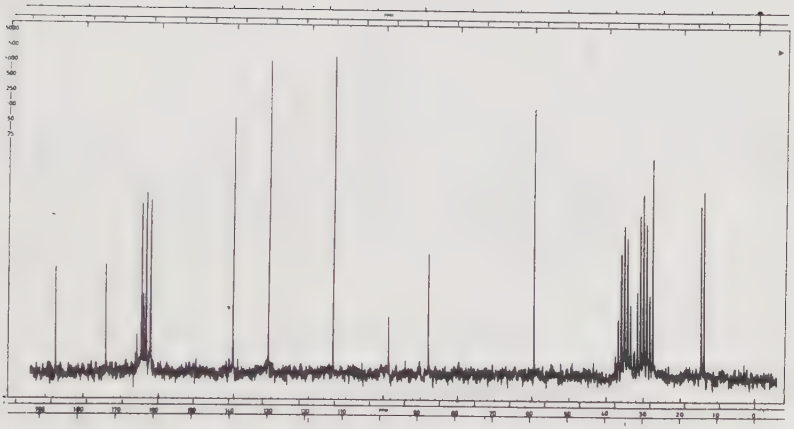


Abb. 1 : ^{13}C-NMR-Spektrum von 18 (DMFA)

C-Atom +)	δ	M	J
2	163,6	s	-
3	87,4	s	-
4	112,9	d	145
5	186,4	d/m	10
6	130,0	d	175
7	139,4	d	175
7a	98,1	s	-
8	27,4	q	
9	13,6	q	
10	173,1	s/m	
11	59,1	t	125,5
12	14,5	q	
3a	164,9	s	

Tabelle 1 : ^{13}C-NMR-spektroskopische Daten von 18 (DMFA)

δ = chemische Verschiebung in ppm;

M = Multiplizität; J = Kopplungskonstante in Hertz

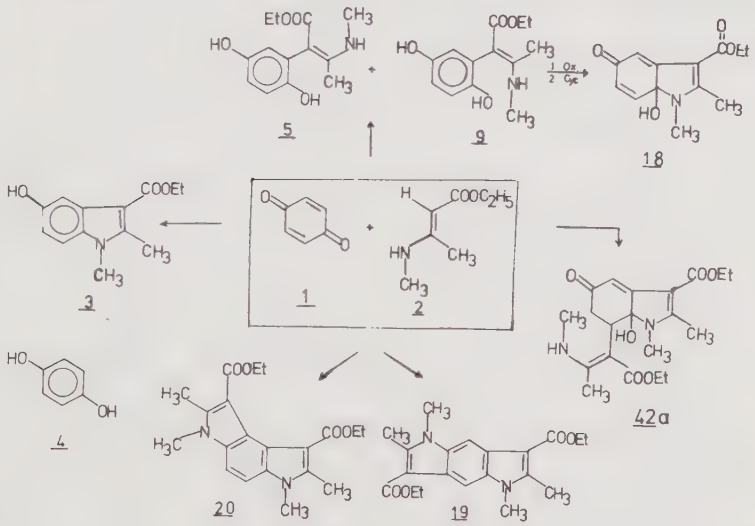
III.2. Nebenprodukte der Reaktion

Nach der Durchführung der Umsetzung konnte dünnschichtchromatographisch festgestellt werden, daß etwa acht Substanzen entstanden waren, nämlich das bekannte 5-Hydroxyindol-Derivat 3 [1], die Hydrochinon-Derivate 5 und 9 [31], das Pyrrolo-[2,3f]-indol 19 und das Pyrrolo-[3,2e]-indol 20,

+) Numerierung wird in den Strukturformeln angegeben.

da meine Umsetzung in überschüssigem Enamin 2 (R = C_2H_5, R' = R'' = CH_3) erfolgte (s. Schema 4). Die Substanzen wurden aufgrund der aufgetragenen Vergleichssubstanzen dünnschichtchromatographisch (vergl. Abb. 2) und ferner IR-spektroskopisch identifiziert.

Schema 4



Schon Kuckländer [31] erhielt aus der Mutterlauge nach einem Monat die Verbindung 19. Neben den genannten bekannten Substanzen konnte ich durch Dünnschichtchromatographie beim Auftragen einer Vergleichssubstanz Hydrochinon [8] nachweisen.

Weiterhin wurden bei der DC [+)] der Mutterlauge drei leuchtend gelbe Flecken festgestellt, die unter UV-Licht [+)] blaugrau fluoreszierten. Dieses Produkt konnte ich jedoch nicht aus der Mutterlauge isolieren. Wie sich später bei der Umsetzung von 18 mit N-Methyl-ß-aminocrotonsäureethylester (s. Kap. VI.1.4. S. 28) ergab, könnte es sich bei diesen beiden Verbindungen um 42/42a und 43 handeln, denn diese Substanzen hatten die gleichen Eigenschaften bei der DC in verschiedenen Fließmitteln (z.B. Benzol/Ethanol 90 : 10; Rf-Wert = 0,26) sowie unter dem UV-Licht (Abb. 2).

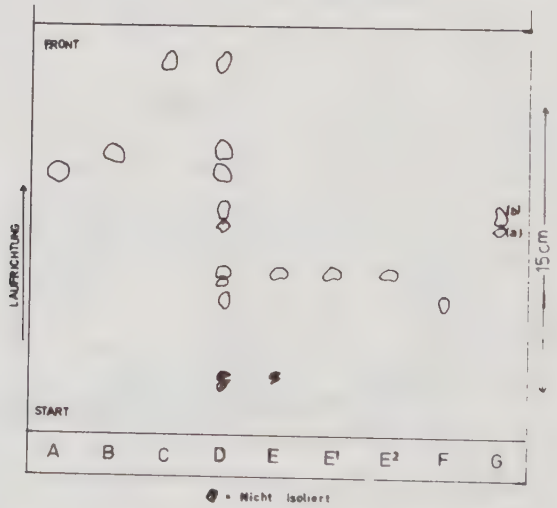
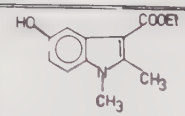
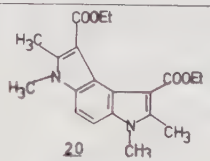
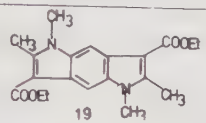
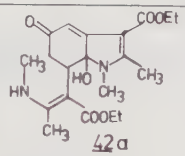
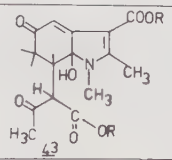
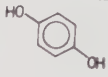
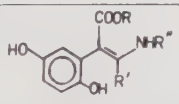
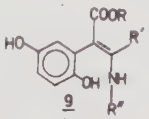


Abb. 2 : Dünnschichtchromatogramm der Umsetzung von 1,4-Benzochinon 1 mit N-Methyl-ß-aminocrotonsäureethylester 2

+) Im folgenden verwendete Abkürzung

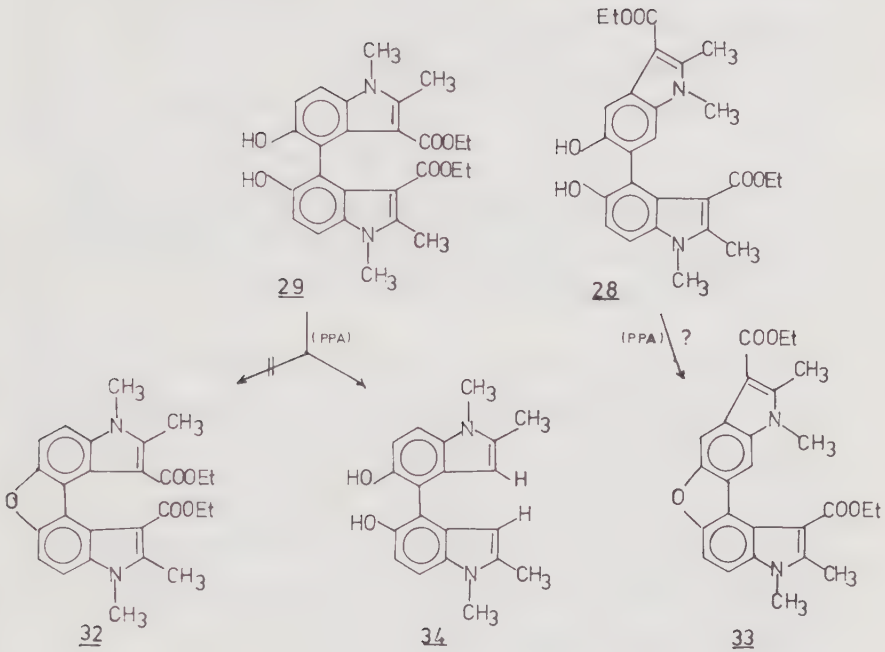
Bez	Verbindungen	Rf-Wert
A	 3	0,42
B	 20	0,46
C	 19	0,6
D	ganzer Ansatz	
E_1	 42a  43	0,26
E	42	0,26
F	 4	0,23
G	 5  9	0,34 0,33
*	Nicht isoliert	0,13

III.3. Zersetzung des Carbinolamins 18

Das Carbinolamin 18 zersetzt sich beim Befeuchten mit organischen Lösungsmitteln, wie zum Beispiel Benzol oder Dioxan nach längerer Zeit in einem verschlossenen Gefäß. Dabei verfärbt sich das dunkelrote Carbinolamin, und es bildet sich eine schmutzige, braunschmierige Masse. Nach der Aufarbeitung des entstandenen Materials erwiesen sich laut DC, IR-Spektrum und Schmelzpunkten drei bekannte Substanzen, nämlich das 4,4'-dimere Indol-Derivat 29, das 4,6'-dimere Indol-Derivat 28 und der 5-Hydroxy-1,2-dimethyl-indol-3-carbonsäureethylester 3.

III.4. Cyclisierungsversuch bei 28 und 29 durch Wasserabspaltung

Der Versuch eines Ringschlusses unter Abspaltung von Wasser zu den Verbindungen 32 und 33 wurde ausgehend von 29 und 28 unter Einwirkung von PPA (Polyphosphorsäure) nach Sundaramurthy [64] unternommen. Es entwickelt sich eine heftige exotherme Reaktion mit Blasenbildung. Der Reaktionsansatz färbt sich bei 29 orange und bei 28 rot. Unter dieser drastischen Reaktionsbedingung ergab 29 ein Produkt 34, das durch normale saure Hydrolyse und Decarboxylierung entstanden ist, wie bei monomeren Indolen ebenfalls beobachtet wurde [10, 25a]. 28 ergab im Gegensatz dazu eine hochschmierige, farbige Substanz, die man nicht reinigen konnte.



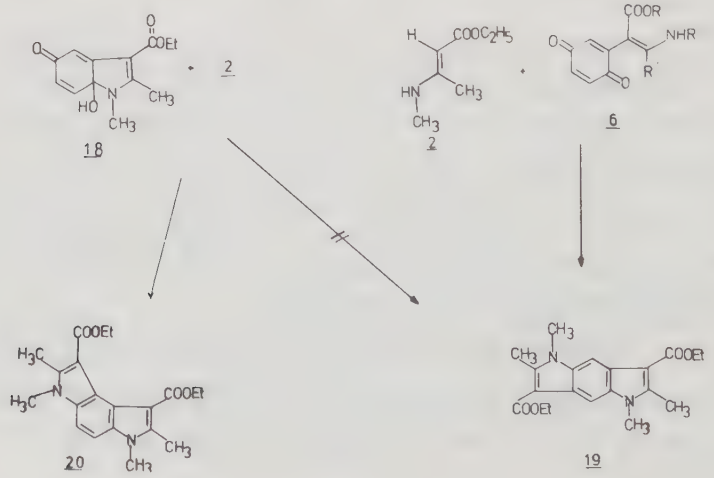
Im IR-Spektrum der Verbindung 34 fehlen die Carbonylbanden der Ester-Gruppen. Es zeigt lediglich schwache Absorptionsschwingungen bei 1590 und 1550 cm^{-1}, sowie 2 Banden bei 3520 und 3200 cm^{-1}. Das Massenspektrum zeigt einen Molpeak bei 320 und den Basispeak bei m/e 160, was der Hälfte des Molekulargewichtes von 34 entspricht.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum, aufgenommen in deuteriertem Acetonitril, zeigt für die aromatischen Protonen ein deutliches AB-System bei 7,20 und 6,80 ppm (J = 10 und 16 Hz). Die

Methylprotonen sind bei 2,30 und 3,05 ppm gut zu erkennen. Die Estergruppenprotonen fehlen. Die beiden H-Atome in 3-Stellung treten bei 5,60 ppm auf.

IV. Untersuchung zur Entstehung von 1,2,5,6-Tetramethyl-1,5-dihydro-pyrrolo[2,3-f]-indol-3,7-dicarbonsäure-diethylester 19

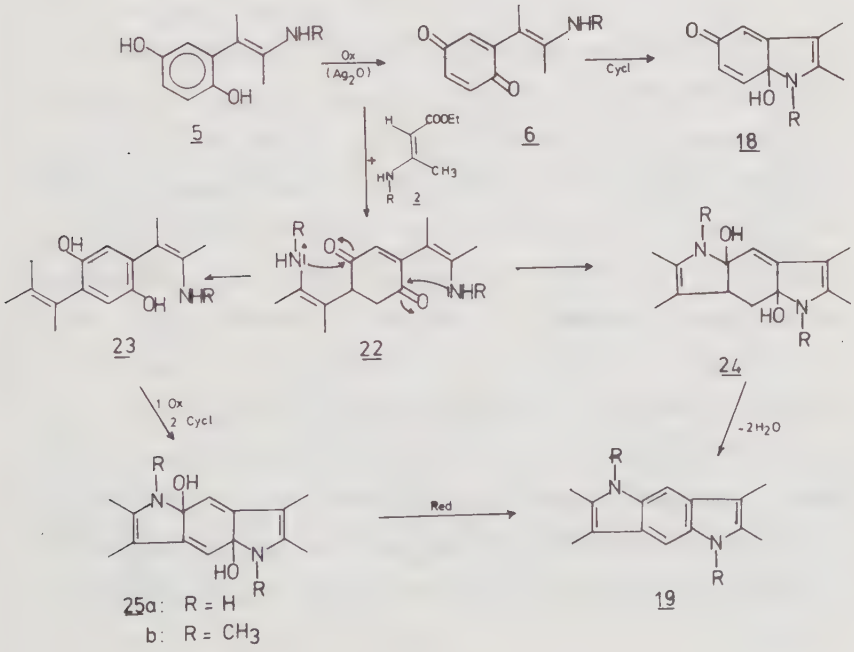
Das bei der Nenitzescu-Reaktion als Nebenprodukt entstehende Pyrrolo-indol 20 bildet sich offenbar aus dem Carbinolamin 18, da 18 und 2 ein identisches Reaktionsprodukt lieferten. Obschon Kuckländer [31] nach der Durchführung der Nenitzescu-Reaktion 19 isoliert hatte, konnte bisher kein Hinweis auf die Entstehung von 19 gegeben werden, denn bei der Umsetzung von 18 und 2 konnte 19 dc nicht nachgewiesen werden.



Ich setzte Enamin 2 (R = C_2H_5; R' = R'' = CH_3) mit 2-(2,5-Dihydroxyphenyl)-3-methylaminocrotonsäureethylester 5 unter Oxidation in Ether bzw. Benzol mit Silberoxid bei einem Mol-Verhältnis von 1:1 um und erhielt das Pyrrolo-indol-Derivat 19 und daneben das Carbinolamin 18.

Die Verbindung 19 entsteht demnach bei der Nenitzescu-Reaktion entsprechend dem Vorschlag von Kuckländer [31] durch Reaktion des überschüssigen ß-Aminocrotonsäureethylesters mit dem Chinon-Derivat 6.

Schema 5



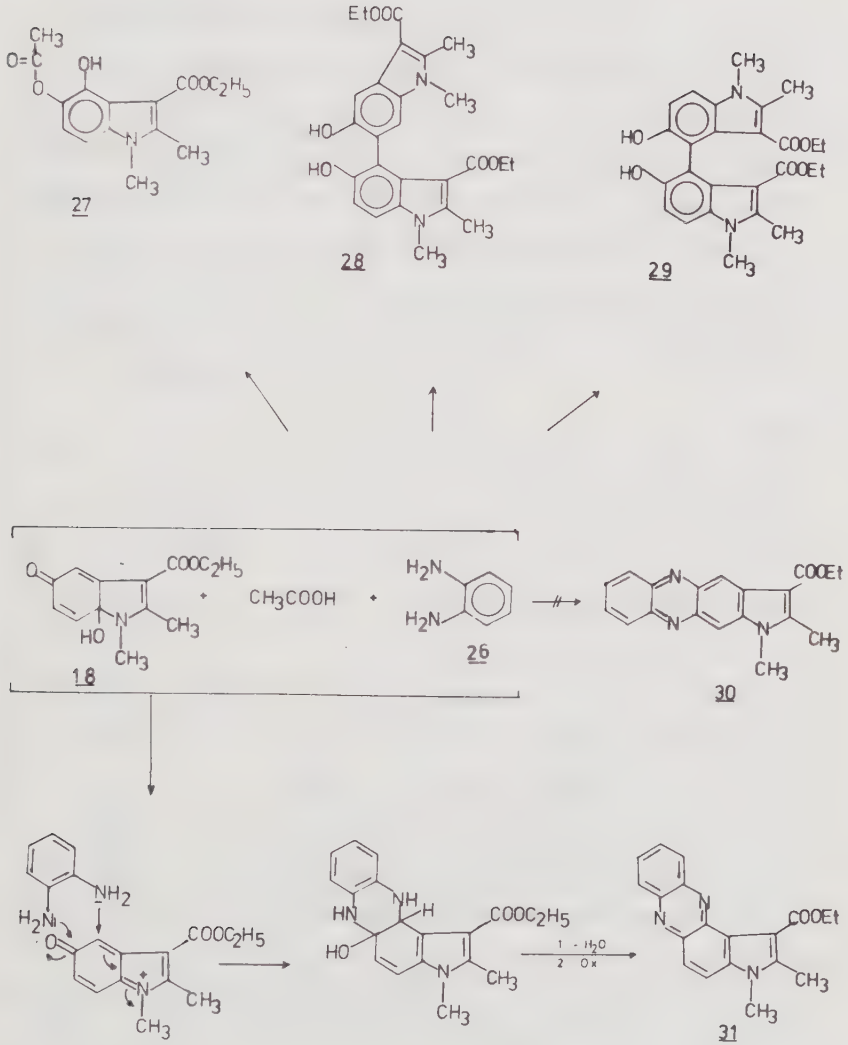
Die Entstehung von 19 durch Ringschluß aus 22 könnte durch einen Oxidations-Cyclisierungs-Reduktions-Mechanismus [34] über 23 und 25 in Analogie zur Bildung von 5-Hydroxyindol-Derivaten erklärt werden (Schema 5). Da eine von Nenitzescu bereits dargestellte Verbindung vom Typ 25 (25a) durch Reduktion nicht zum entsprechenden Pyrrolo-indol umgesetzt werden konnte [31], ist eine direkte Cyclisierung über 24 wahrscheinlich.

V. Umsetzung von o-Phenylendiamin 26 mit Carbinolamin 18

In der Absicht, das Carbinolamin mit bifunktionellen Nukleophilen zur Reaktion zu bringen, setzte ich zunächst 18 mit o-Phenylendiamin in einem äquimolaren Verhältnis in absoluter Essigsäure unter Rühren um. Nach einiger Zeit wurde der gebildete Niederschlag abgenutscht und aus Methanol umkristallisiert. Das Reaktionsprodukt ergab das dimere Indol-Derivat 28.

Es war meine Absicht, die beiden funktionellen Aminogruppen des o-Phenylendiamins als nukleophile Partner in 4,5- bzw. 5,6-Stellung des Carbinolamins zu kondensieren. Trotz der reduktiven Wirkung des o-Phenylendiamins gelang es jedoch, aus der Mutterlauge ein Produkt mit der Chinoxalin-Struktur 31 in 10%iger Ausbeute zu isolieren. Weiterhin wurde aus der Mutterlauge das zu 28 isomere dimere Indol-Derivat 29 erhalten. 5-Acetoxy-4-hydroxy-indol-Derivat 27 wurde durch DC nachgewiesen.

Schema 6



Wie in der Literatur [34] erwähnt, sind 27 - 29 schon bei der Umsetzung von p-Benzochinon mit N-Methyl-ß-aminocrotonsäureester in Essigsäure erhalten worden. Das Produkt 31 wurde aus der Mutterlauge nach der Isolierung von 27, 28 und 29 aus Isopropylalkohol als rotbraune Substanz auskristallisiert und schmolz bei 170° C (Schema 6). Nach der zweimaligen Umkristallisation aus Isopropanol erhielt ich eine rötliche, nadelförmige Substanz; der Schmelzpunkt stieg auf 179 - 180 °C. Die geringe Ausbeute dürfte auf eine Weiterreaktion mit 18 zur Bildung mehrerer Verbindungen zurückzuführen sein; bei der Umsetzung scheint mir 29 mit der höchsten Ausbeute (ca. 30 %) als Hauptprodukt in Betracht zu kommen.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 31 (in Aceton-d_6) zeigte die Protonenresonanzen für die Methyl- bzw. Methylengruppe des Ethylesters bei 1,50 ppm (t) bzw. 4,70 ppm (q). Die N-Methyl- und 2-Methylprotonen erschienen bei 4,1 ppm (s) bzw. 2,55 ppm (s), und ein Multiplett für sechs aromatische Protonen wurde zwischen 8,05 - 7,60 ppm beobachtet. Das Arylproton in 4-Stellung des Indolringes im Bereich von 8,2 - 8,4 ppm fehlt, und somit ist die Struktur 30 ausgeschlossen.

Das IR-Spektrum (in KBr) wies eine scharfe, intensive Bande bei 1710 cm^{-1} auf, die den Carbonylgruppen des Esters zuzuordnen ist, außerdem scharfe Banden bei 1620 und 1590 cm^{-1}. Die fehlende OH- bzw. NH-Gruppen-Absorption gab einen deutlichen Hinweis dafür, daß das o-Phenylendiamin einen Ringschluß mit dem Carbinolamin gebildet hatte und oxidiert worden war.

Die Elementaranalysen und das Massenspektrum zeigten eine Verbindung mit der Summenformel $C_{19}H_{17}O_2N_3$, die mit 30 oder 31 übereinstimmt.

Das Massenspektrum (Abb. 3) ergab bei 136 °C folgende Fragmente: M^+. = 319, rel. I. 45 %; m/e = 273 (C_2H_5OH); m/e = 245 (C=O) und den Basispeak m/e = 203 rel. I. 100 %. Im Massenspektrum wiesen die bei 136,5 und 145,5 auftretenden Bruchstücke von doppelt positiv geladenen Ionen darauf hin, daß bei der Umsetzung eine Aromaten- bzw. Heterocyclenverbindung [38] entstanden war. Die Fragmentierung der Verbindung 31 ist auf Seite 20 dargestellt.

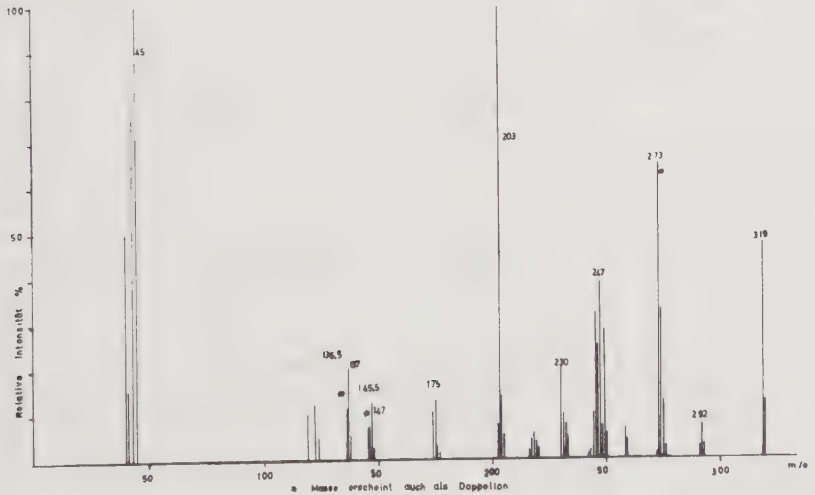
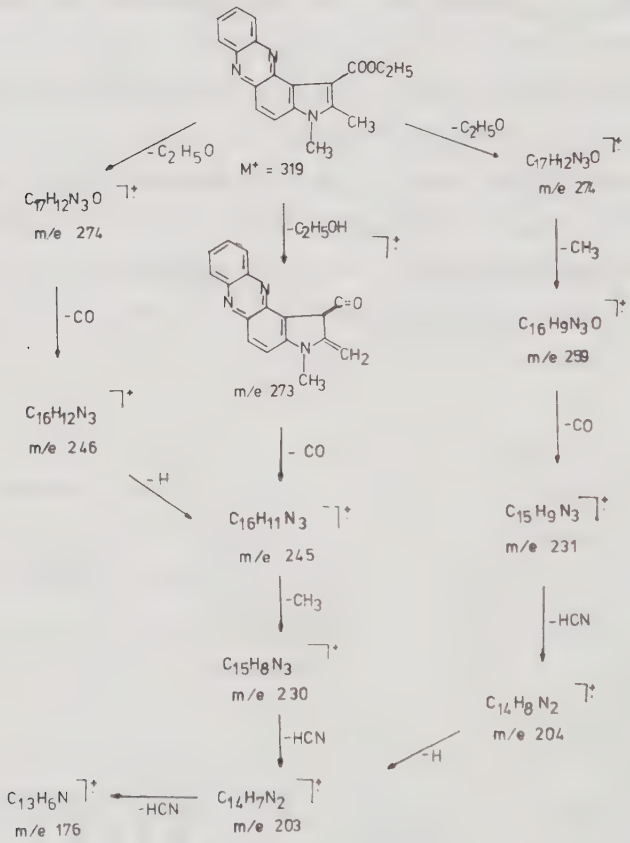


Abb. 3 : Massenspektrum von 31

Fragmentierungsschema der Verbindung 31



Das langwellige Absorptionsmaximum bei 389,5 nm (log ε = 3,80) und das bei 286 nm (log ε = 4,10) im UV-Bereich sprach für die Phenazin-Struktur [36, 37]. Ferner wurden weitere Absorptionen bei 430 nm (log ε = 3,35) als Schulter und bei 238 nm (log ε = 4,17) registriert (Abb. 4).

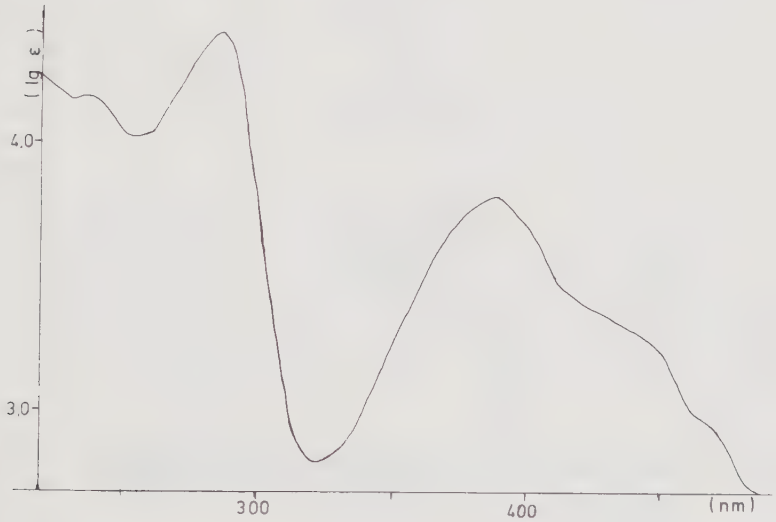


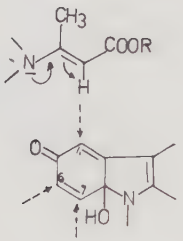
Abb. 4 : UV-Spektrum von 31 in Methanol

VI.1. Reaktion von 18 mit Enaminen

Einige Enamine wurden auf ihre Reaktionsfähigkeit mit dem Carbinolamin 18 untersucht (z.B. aromatische, cyclische und aliphatische Enamine). Bei der Untersuchung stellte ich fest, daß die Enamine mit 18 reagierten, aber nicht mit den gewünschten Ergebnissen. Es sollte nach Schema 7 das Enamin

an das α, ß-ungesättigte C-Atom des Carbinolamins in 4-, 6-, 7-Stellung addiert und möglicherweise cyclisiert werden, da die Enamine als bifunktionelle nukleophile Partner aufgefaßt werden können.

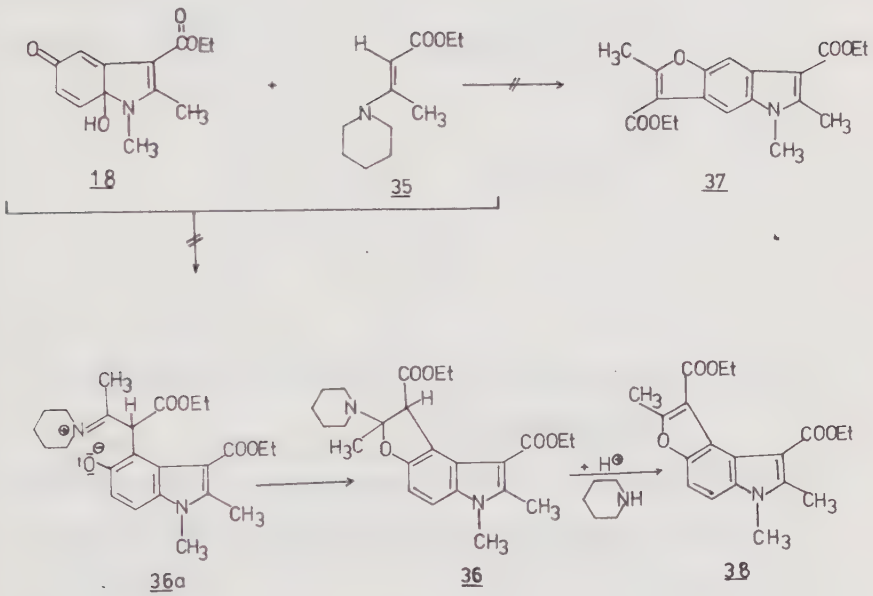
Schema 7



VI.1.1. Umsetzung mit ß-Piperidino-crotonsäureethylester 35

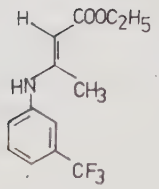
Analog zur Darstellung von Benzofuran und Benzodifuran nach G. Domschke [39] setzte ich 18 mit ß-Piperidino-crotonsäureethylester in einem inerten Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, in Gegenwart von Eisessig um. Dabei könnte möglicherweise das zunächst auftretende Michael-Addukt 36a (Schema 8) an der C-C-Doppelbindung addiert werden; durch Zugabe von Säure unter Amineliminierung wäre dann mit den Verbindungen 37 bzw. 38 zu rechnen. Unter diesen Bedingungen konnte ich jedoch nur ein nicht charakterisierbares polymeres Produkt erhalten.

Schema 8

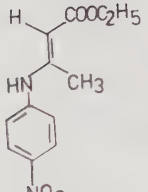


VI.1.2. Umsetzung mit N-(m-Trifluoranilino)-ß-amino-crotonsäureethylester 39

Auf die gleiche Weise setzte ich 18 mit 39 um, außerdem unter veränderten Bedingungen in Toluol bei vorsichtigem Erwärmen. Trotz aller Sorgfalt kam ich jedesmal zu dunkelschmierigen polymeren Produkten, die sich nicht umkristallisieren ließen; außerdem wurde 5-Hydroxyindol 3 erhalten. Die bei der Umsetzung mit Enaminen erhaltenen Reaktionsprodukte sind in Tab. 2 S.26f zusammengestellt.



39



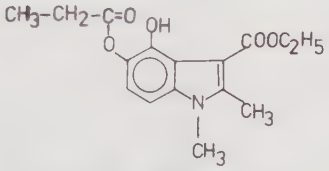
40

VI.1.3. Umsetzung mit N-(p-Nitroanilino)-ß-aminocrotonsäureethylester 40

Um den Reaktionsverlauf der Umsetzung von 18 mit dem Enamin zu variieren, versuchte ich, 18 mit 40 in Gegenwart von anderen organischen Carbonsäuren einzusetzen. Dieses Mal wählte ich Propionsäure, in der ich den Ansatz im Molverhältnis 1:2 umsetzte. Zunächst wurde 40 in ca. 30 ml Chloroform bzw. Dioxan und Propionsäure unter Rühren gelöst. Anschließend wurde 18 zugegeben. Nach kurzer Zeit trat eine Farbänderung ein. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Es schieden sich braune Kristalle ab, die nach der Umkristallisation aus Ethanol weiß waren. Aus der Dioxanmutterlauge konnte ich orange-gelbe Kristalle isolieren, die durch IR- und Massenspektren als p-Nitroanilin identifiziert wurden.

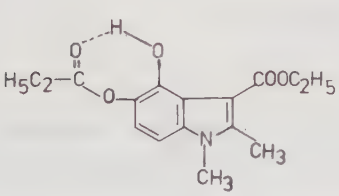
Die Reaktion führte nicht zur gewünschten cyclischen oder substituierten Verbindung, sondern ich isolierte das 1,2-Dimethyl-4-hydroxy-5-acyloxy-indol-3-carbonsäureethylester 41.

Die Verbindung 41 läßt sich im ^{1}H-NMR-Spektrum gut erkennen (Abb. 5). Das Spektrum, aufgenommen in $CDCl_3$, zeigt für die 4-OH-Gruppe ein Singulett bei 11,60 ppm und ein AB-System für H_6 und H_7 bei 6,75 ppm. Die Methylprotonen des Esters

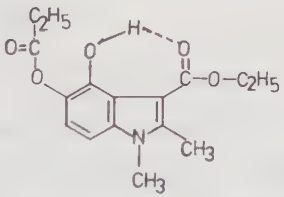


41

und der Propionylrest treten als zwei Tripletts bei 1,6 - 1,03 ppm auf. Zwei Singuletts der N-CH_3, 2-CH_3 erscheinen bei 3,40 und 2,45; sowie die Methylenprotonen des Esters bei 4,30 ppm (q).



A



B

Das IR-Spektrum zeigt eine starke intramolekulare Wasserstoffbrücke: OH-Bande bei 3000 cm^{-1} und 3-COOR-Bande bei 1650 cm^{-1}, wobei B wahrscheinlicher ist [40], außerdem eine Acyloxy-carbonylbande bei 1755 cm^{-1}.

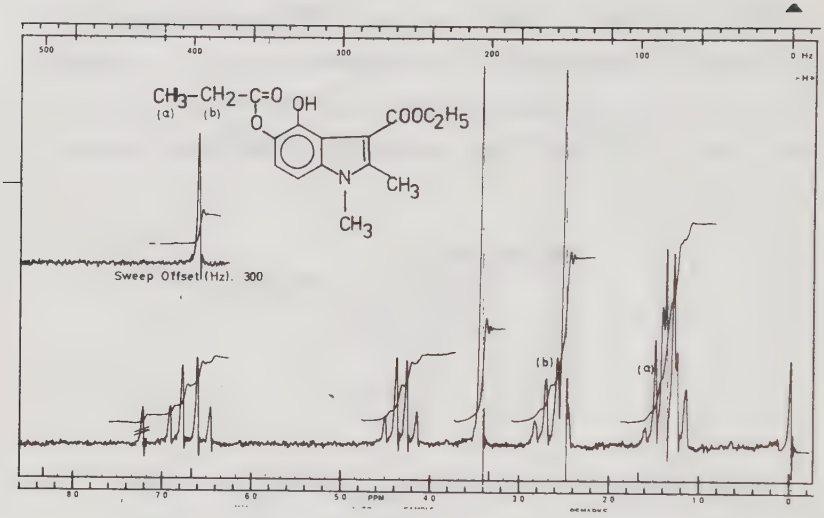
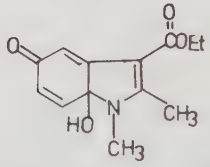


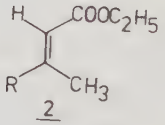
Abb. 5 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 41 ($CDCl_3$)

Tabelle 2 :



18

+

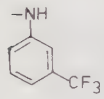
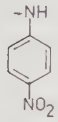


2

Enamine	Reaktionsmedium	Endprodukte
2a R =	1) CH_2Cl_2 / Eisessig 2) Δ / Toluol 3) Alkohol oder Isopropyl-alkohol oder Chloroform bei Raumtemperatur	20 42/42a

Fortsetzung

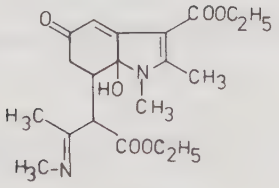
Tabelle 2 :

Enamine	Reaktionsmedium	Endprodukte
35 R =	1) CH_2Cl_2 / Eisessig 2) Δ / Toluol	polymeres Produkt -
39 R = 	1) CH_2Cl_2 / Eisessig 2) Δ / Toluol	3 Polymerisation zu harzigem Produkt.
40 R = 	Dioxan/Propionsäure	41 p-Nitroanilin

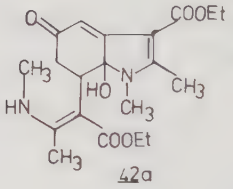
VI.1.4. Umsetzung mit N-methyl-ß-aminocrotonsäureethylester

Die Umsetzung wurde nach der bei anderen Enaminen beschriebenen Methode durchgeführt. In dem Fall der Reaktion in Methylenchlorid in Gegenwart von Essigsäure ließ sich leicht das Pyrroloindol vom Typ 20 in guter Ausbeute von ca. 60 % isolieren.

Einen Angriff an einer der gewünschten Positionen erzielte ich bei der Reaktion in Toluol unter mäßigem Erwärmen. Es wurde die Verbindungen 42/42a in einer Ausbeute von 60 - 70 % erhalten.



42



42a

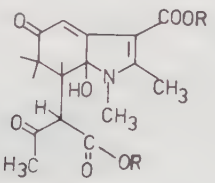
Führt man die Umsetzung jedoch in Ethylalkohol, Isopropylalkohol oder Chloroform bei Raumtemperatur durch, so erhält man 42 nur in sehr geringer Menge von 3 - 5 %.

Beim Eindampfen der Reaktionslösung kann man durch Zugabe von Essigsäure noch 20 isolieren.

Die Verbindung 42 ließ sich aus Toluol oder Essigsäureethylester gut umkristallisieren. Obwohl sich nach der Umkristallisation sehr schöne gelbe Kristalle bildeten, zeigte das DC eine Verunreinigung mit zwei ebenfalls fluoreszierenden

Substanzen an (s.S. 10 Abb. 1). Diese drei Flecken waren schon bei der Umsetzung von Benzochinon 1 mit Enamin 2 beobachtet worden (s.S.10). Trotz wiederholter fraktionierter Kristallisation konnte ich das Hauptprodukt nicht ganz rein erhalten. Schließlich versuchte ich die Trennung der Substanzen 42/42a säulenchromatographisch +), danach zeigte das DC einen Fleck (Abb. 1/E).

Überraschend ergab das Massenspektrum einen Molpeak von m/e = 379, und die Elementaranalyse sprach von einer Verbindung mit der Summenformel $C_{19}H_{25}N\,O_7$, die sich mit der Struktur 43 vereinbaren läßt.



43

Es ist denkbar, daß während des säulen- bzw. dünnschichtchromatographischen Aufarbeitens das Enamin bzw. Imin 42/42a wahrscheinlich durch die Feuchtigkeit des Kieselgels zum substituierten Acetessigester 42 hydrolysiert wird. Das bestätigt auch die zusätzliche C=O-Bande bei 1745 cm^{-1} im IR-Spektrum (vergl. Abb. 6 und 8).

+) Auffüllsubstanz: Kieselgel von Firma Merck, Art. 9385,
Fließmittel : Benzol/Ethanol 90:10

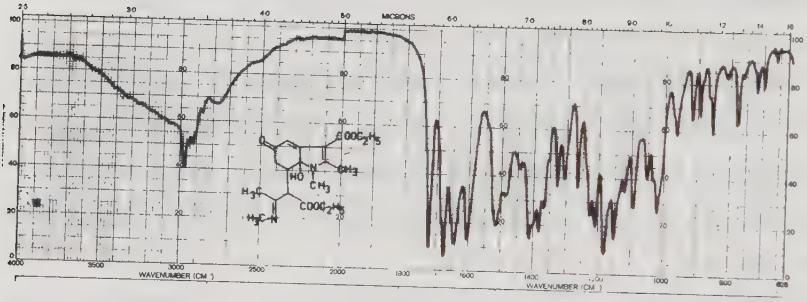


Abb. 6 : IR-Spektrum von 42 (KBr-Preßling)

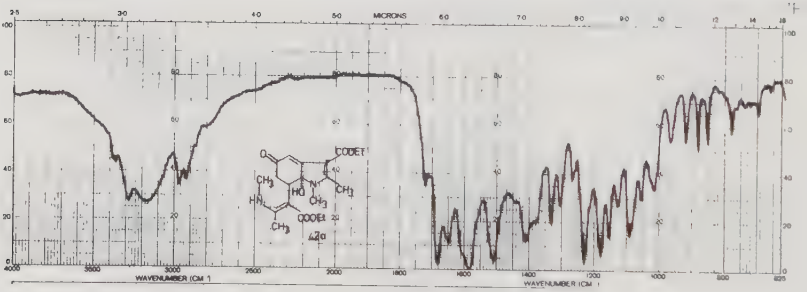


Abb. 7 : IR-Spektrum von 42a (KBr-Preßling)

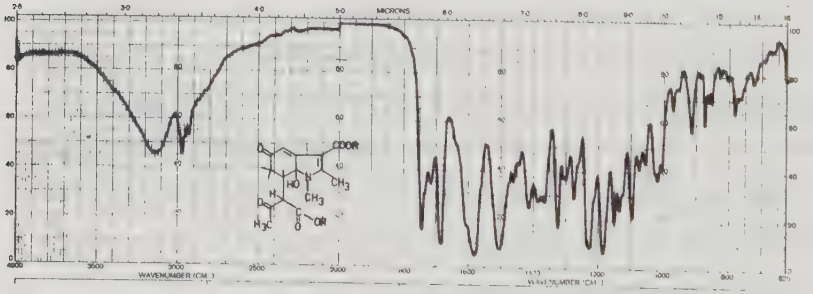


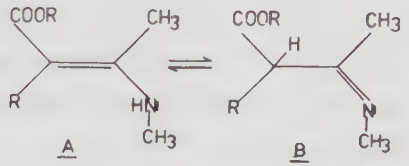
Abb. 8 : IR-Spektrum von 43 (KBr-Preßling)

VI.2. Auswertung der spektralen Ergebnisse

VI.2.1. Strukturaufklärung von 42/42a und 43

VI.2.1.1. IR-Spektren

Die Abb. 6 und 7 zeigen unterschiedliche IR-Spektren für verschiedene Chargen von 42/42a, die auf unterschiedliche Enamin-Imin-Tautomere schließen lassen. Das Enamin 2 demonstriert an den Verbindungen 42/42a die charakteristische Tautomerie, die den entsprechenden Iminen [41] B zuzuordnen ist.



Das IR-Spektrum der Verbindung 42 weist vier Banden bei 1725, 1680, 1645 und 1605 cm^{-1} auf (Abb. 6). Drei davon sind den drei Carbonylgruppen zuzuordnen (s.Tab. 3). Da nach den Untersuchungen von Ahlbrecht und Fischer [41] die C=N-Valenzschwingungen der Imine bei verschiedenen Typen von Enaminen zwischen 1615 bis 1660 cm^{-1} liegen, ist die vierte Bande einer solchen C=N-Doppelbindung der Imin-Form von 42 zuzuordnen. Die OH-Absorption erscheint zwischen 3500 - 2600 cm^{-1}

als sehr breite Bande [42], da sich eine H-Brücke mit der C=O-Gruppe des Esters bildet.

Das IR-Spektrum von 42 (Abb. 6) spricht dagegen für die Enamin-Form (Abb. 7), dessen NH-Valenzschwingungen bei 3385 und 3280 cm^{-1} und OH-Valenzschwingungen zwischen 3245 - 3000 cm^{-1} registriert werden.

Bez.	C=N +)	C=O	CH_3-C=O	$COOC_2H_5$	-NH	-OH
18	-	1675	-	1645	-	3300-3000
42	1605	1680	-	1645 1725	-	3500 - 2600 ++)
42a	-	1680	-	1645	3385 u. 3280	3245 - 3000 ++)
43	-	1685	1745	1680 1715	-	3140

Tabelle 3 : IR-Spektrum-Daten von 42, 42a und 43 im Vergleich mit 18 (in KBr)
++) breit

+) Die Zuordnung der C=N- bzw. C=O-Signale ist unsicher und kann jeweils vertauscht werden.

Das IR-Spektrum von 43 (Abb. 8) im Vergleich mit dem Spektrum von 42 - Imin-Form - zeigt eine zusätzliche Bande der Keto-Gruppierung bei 1745 cm^{-1} und keine Absorption im NH-Bereich.

VI.2.1.2. ^{1}H-NMR-Spektren

Die Verbindung 42 liefert ein kompliziertes ^{1}H-NMR-Spektrum, besonders im Bereich der aliphatischen Protonen an den Atomen C_6-, C_7- und $C_{3'}$-. Nur das ^{13}C-NMR-Spektrum konnte (vergl. S. 35) genauere Hinweise geben.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 9) zeigt deutlich zwei Tripletts bei 1,15 und 1,30 ppm für die zwei Methylgruppen der beiden Ethoxygruppierungen. Die Verbindung mit der Konstitution vom Typ 42 besitzt drei Chiralitätszentren. Die genaue Konfiguration bzw. Konformation konnte nicht festgelegt werden. Aufgrund der Chiralität der Verbindung vom Typ 42 bzw. 43 ist mit der Bildung von acht Stereoisomeren zu rechnen.

Es ist erstaunlich, daß es sich bei der isolierten Verbindung 42 offenbar nur um eines der verschiedenen möglichen Diastereomeren handelt, wie den ^{13}C-NMR-Spektren in verschiedenen Lösungsmitteln entnommen werden konnte.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum - aufgenommen in Aceton-d_6 - findet man ein scharfes Signal für das Vinylproton am C_4-Atom bei 6,17 ppm. Weiterhin beobachtet man zwei Singuletts für die Methylgruppen des Dihydropyrrolrings in 1- und 2-Stellung

bei 2,94 und 2,44 ppm. Die Methylprotonen der N-Methylimino- und der CH_3-C=N-Gruppe erscheinen bei 3,01 und 1,78 ppm (J = 1 Hz u. ca. 0,5 Hz) als Dubletts.

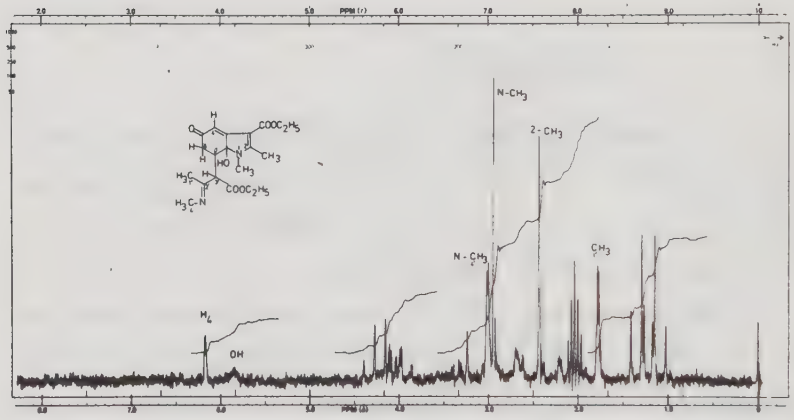


Abb. 9 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 42 in Aceton-d_6

Die Aufspaltung der beiden Methylprotonen könnte an der Fernkopplung mit dem diastereotopen Proton am Atom $C_{3'}$ des Propylrests und auch am Lösungsmitteleffekt liegen, während bei der spektroskopischen Messung in $CDCl_3$ dieses Phänomen nicht zu beobachten ist. Das Hydroxylproton liegt bei 5,85 ppm. Die aliphatischen Protonen an den C_6-, C_7- und $C_{3'}$-Atomen zeigen im Bereich von 3,5 - 1,9 ppm undeutliche komplexe Aufspaltungen; damit ist die Auswertung der Spektren in diesem Bereich erschwert (Abb. 9). Die komplexe Aufspaltung dürfte

auf den Einfluß der benachbarten Chiralitätszentren zurückzuführen sein; daher ist das erwartete ABX-System der Protonen an den C_6- und C_7-Atomen im Spektrum nicht erkennbar.

43 unterscheidet sich von 42 durch das Methyl-Signal der Acetylgruppe bei 2,05 ppm, das als Singulett erscheint (Abb. 10).

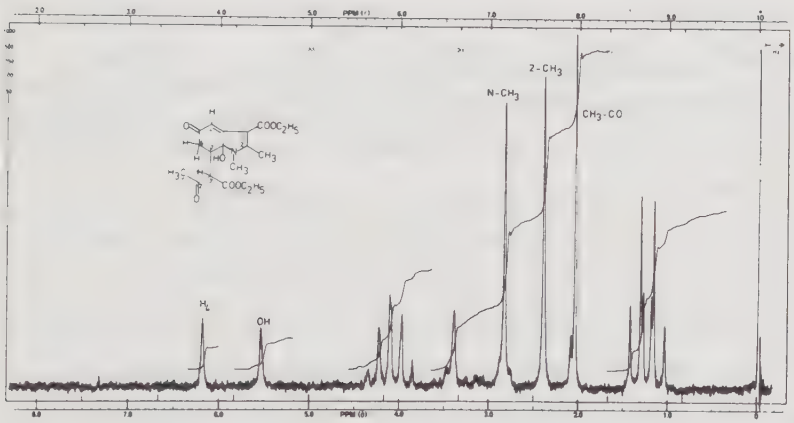


Abb. 10 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 43 in $CDCl_3$

VI.2.1.3. ^{13}C-NMR-Spektrum

Im ^{13}C-NMR-Spektrum (Abb. 11) ist die Zuordnung der Kohlenstoffatome C_4,-, C_6-, C_7- und C_{7a} am wichtigsten für die Entscheidung der Struktur von 42. Obwohl 42 drei Chiralzentren hat, sind im Spektrum in verschiedenen Lösungsmitteln

keine Hinweise für ein Diastereomerengemisch festzustellen. Das Dublett bei 57,3 ppm mit den Kopplungskonstanten von J = 134 Hz paßt zu einer Methingruppe des $C_{4'}$-Atoms. Die weiteren Signale bei 92,5 ppm und 41,8 ppm für die Atome C_{7a}- und C_7 - als Singulett bzw. als Dublett (J = 168 Hz) stehen in Übereinstimmung mit der Struktur 42.

Ferner lassen sich die Signale bei 61,2 und 59,9 ppm den Atomen $C_{2'}$- und C_9- zuordnen. Ebenso läßt sich das Erscheinen eines Signalpaars bei 14,16 und 14,20 ppm durch das Vorhandensein der Methylgruppen an $C_{1'}$- und C_{10}- in Analogie zur Erfahrung mit anderen Ethoxygruppierungen [43] erklären. Das Signal für das C_6-Atom erscheint bei 35,9 ppm als Triplett.

Im Gegensatz zu 42 zeigt das ^{13}C-NMR-Spektrum von 43 für fast jedes C-Atom doppelte Signale. Das deutet auf das Vorhandensein eines Gemisches von zwei Diastereomeren hin. Eine Auftrennung des Gemisches in seine Bestandteile und Identifizierung wurden unterlassen, da eine Razemisierung an $C_{4'}$- wegen Keto-Enol-Tautomerie und am C_{7a}- wegen Ring-Ketten-Tautomerie zu erwarten ist.

Sonst liegen im Vergleich zu 42 die chemischen Verschiebungen aller Signale fast gleich, außer den Kohlenstoff-Atomen, deren chemische Umgebung verändert ist. 43 hat zum Beispiel ein zusätzliches Signal für das Carbonyl-C-Atom $C_{5''}$, das bei 200,5 ppm auftritt. Die chemische Verschiebung von $C_{5'}$ stimmt z.B. mit Acetessigester gut überein [43] (Abb. 12). In Tab. 4 ist die Zuordnung der spektroskopischen Daten von 42 und 43 zusammengestellt.

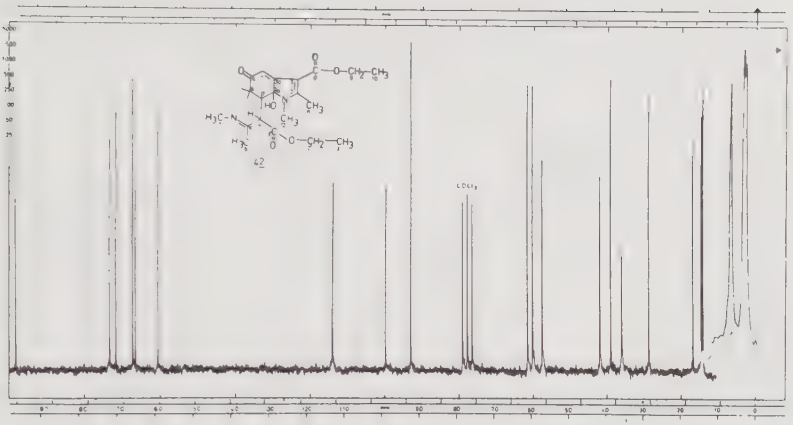


Abb. 11 : ^{13}C-NMR-Spektrum von 42 in $CDCl_3$

	42			43		
C-Atom	δ	M	J	δ	M	J
2	164,4	s		165,2	s	
3	99,3	s/m		98,9	s/m	
3a	159,7	s		158,8	s	
4	113,5	d	170	113,6	d	168
5	197,1	s/m		196,9	s	
6	35,9	t	137	36,2	t	132
7	41,8	d	168	41,0	d	141
7a	92,5	s/m		91,6	s/m	
8	170,8	s		167,4	s/m	
9	59,9	t	148	59,8	t	147
10	14,16	q	127	13,8	q	126
11	14,5	q	128	14,3	q	130
12	28,7	q	128	28,4	q	126
1′	14,2	q	127	14,3	q	130
2′	61,2	t	150	61,8	t	150
3′	172,5	s		172,4	s/m	
4′	57,3	d	134	61,7	d	135
5′	165,6	s		200,5	s	
6′	16,8	q	128	30,4	d	128
7′	38,9	q	127	–	–	–

Tab. 4

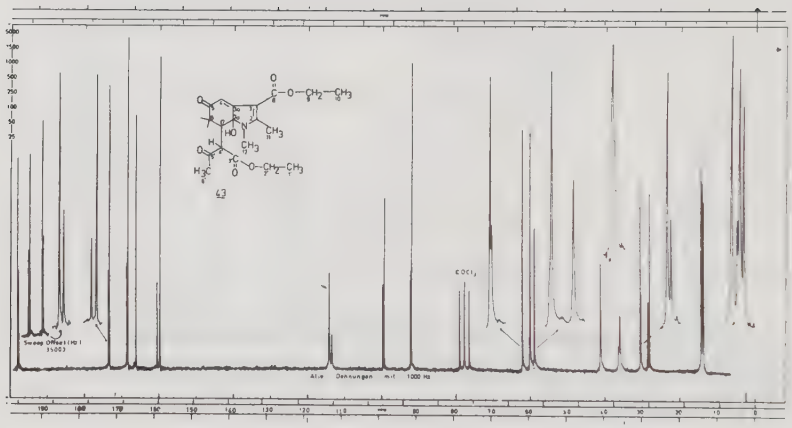


Abb. 12 : ^{13}C-NMR-Spektrum von 43 in $CDCl_3$

VI.2.1.4. Massen- und UV-Spektren

Im Einklang mit der Struktur 42 bzw. 43 weisen die Massenspektren als Molekülionen m/e = 392 (42) und m/e = 379 (43) auf. Die Differenz von 13 Masseneinheiten läßt wiederum darauf schließen, daß der Methyliminorest in der Verbindung 42 durch Sauerstoff ersetzt worden ist.

Die UV-Spektren (Abb. 13) von 42 und 43 in Dioxan bzw. Methanol sind fast identisch. Das langwellige Absorptionsmaximum liegt in sichtbarem Bereich bei 389 nm und steht in Übereinstimmung mit der Merocyanin-Struktur 42 und 43.

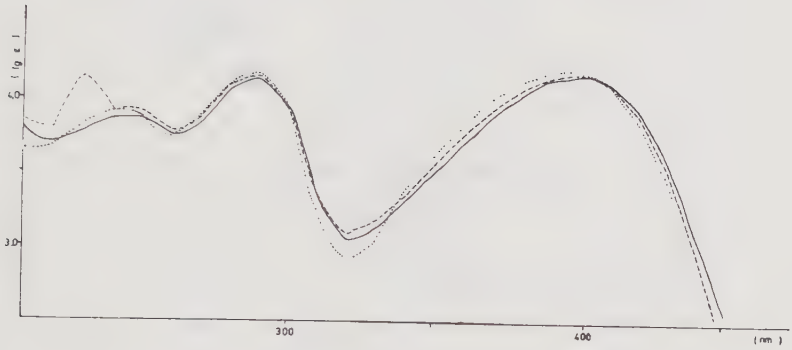
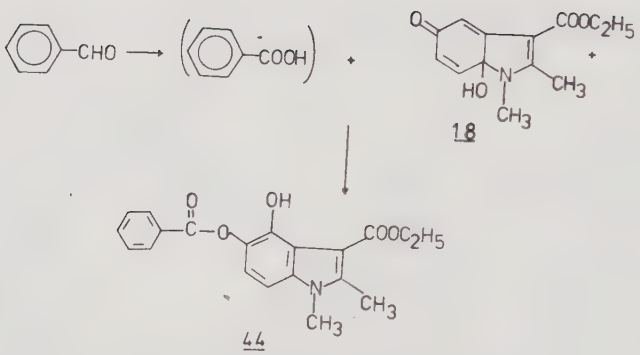


Abb. 13 : UV-Spektrum von 42 (——); 42a (----) u. 43 (....) (jeweils in Methanol)

VII. Reaktion mit OH-aciden-Verbindungen

VII.1. Reaktion mit Benzaldehyd

Bei der Umsetzung von Benzaldehyd mit 18 in Tetrahydrofuran unter Erhitzen entsteht die Verbindung 44. Wie aus der Struktur des Reaktionsprodukts hervorgeht, erfolgt intermediär eine Oxidation zu Benzoesäure, die mit 18 in bekannter Weise zu 44 weiterreagiert [40] (s.S. 25). Ihr ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt die erwarteten Signale (vergl. S. 26) ähnlicher Verbindungen außer den aromatischen Protonen des



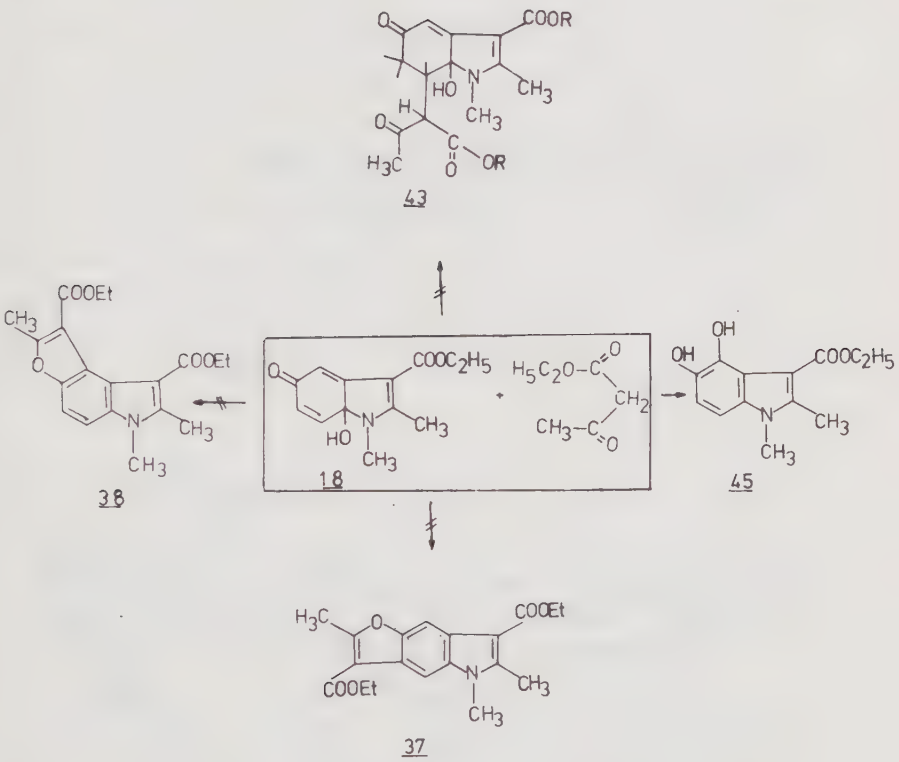
Benzoylrests, die als 2 Multipletts bei 8,20 ppm für 2H-Atome und bei 7,50 ppm für 3H-Atome auftreten, ebenso wie das Vergleichsspektrum von Ethylbenzoat [47]. Die Carbonylbande des Benzoyloxy-Restes tritt bei 1745 cm^{-1} und die des Ethylesters bei 1655 cm^{-1} auf. Die Hydroxylbande liegt bei 3200 - 2700 cm^{-1}.

VIII. Reaktion von 18 mit CH-aciden-Verbindungen

VIII.1. Umsetzung mit Acetessigsäureethylester

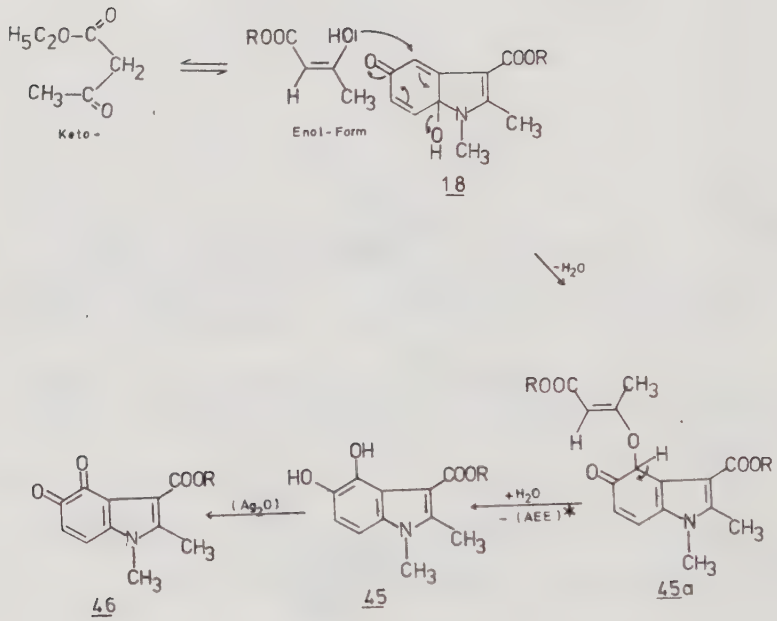
Die Umsetzung des Carbinolamins mit Acetessigester führte weder zu einer cyclischen Verbindung 38 oder 37 noch zu einem Additionsprodukt 43, wie im Schema 9 ausgeführt wird, sondern zu einer unerwarteten Substanz, die als 4,5-Dihydroxyindol-Derivat 45 identifiziert wird.

Schema 9



Ich setzte 18 mit Acetessigester ohne Lösungsmittel 30 Minuten unter gelindem Erwärmen um. Der überschüssige Ester wurde bei Hochdruck am Rotavapor abdestilliert. Der zurückgebliebene dunkle, ölige Rückstand ergab 45 in 90%iger Ausbeute nach der Behandlung mit Toluol. Die Entstehung von 45 aus 18 mit Acetessigester konnte, wie in Schema 10 ausgeführt, formuliert werden. Es ist denkbar, daß der Acetessigester aus der

Schema 10



Enol-Form das Carbinolamin 18 in 4-Stellung nukleophil mit dem enolischen Sauerstoff angreift. Als Zwischenprodukt kann der Enolether 45a postuliert werden, der offenbar sofort durch das gebildete Wasser hydrolisiert wird. Durch Aromatisierung entsteht schließlich 45.

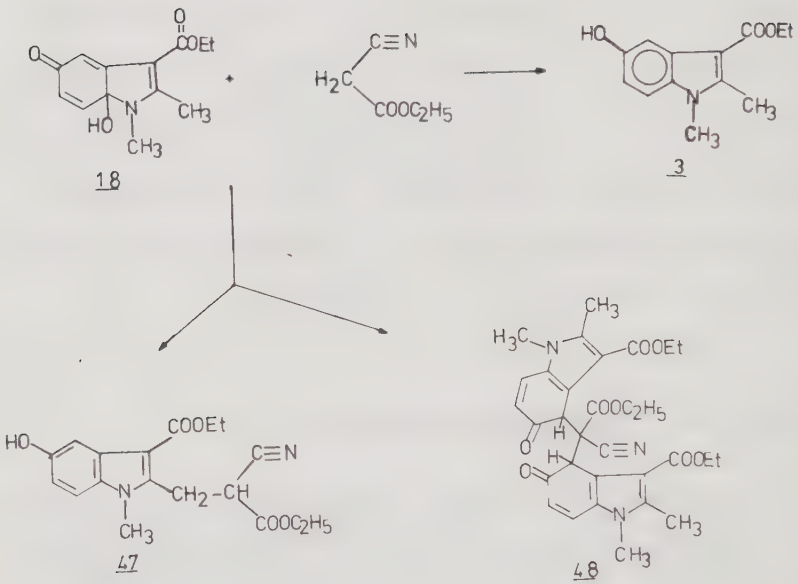
*) AEE = Acetessigsäureethylester

Bei der Oxidation von 45 mit Ag_2O in Aceton entsteht eine violette Lösung. Nach Aufarbeitung kann die Verbindung 46 vom Typ eines Indolchinons nachgewiesen werden. Über die Oxidation von Hydroxyindol-Derivaten mit Kaliumnitrosodisulfonat (Fremy-Salz) bzw. Ag_2O zu Indolchinon ist schon von vielen Autoren [35, 44-46] berichtet worden. Die dunkelviolette Substanz 46 zeigt im IR-Spektrum Banden bei 1655 cm^{-1}, was mit der o-Chinongruppierung übereinstimmt [44a]. Weiterhin sind im γ -Schwingungsbereich eine mittelstarke bzw. starke Bande bei 830 und 780 cm^{-1} zu beobachten.

VIII.2. Umsetzung mit Cyanessigester

Der Verlauf der Umsetzung von Cyanessigester mit dem Carbinolamin 18 ist in hohem Maße abhängig von den Reaktionsbedingungen. Unter vier verschiedenen Versuchsbedingungen konnte ich zwei Reaktionsprodukte vom Typ 47 und 48 erhalten.

In dem Fall, in dem 18 mit Cyanessigester ohne Lösungsmittel umgesetzt wurde, erhielt ich das bekannte 5-Hydroxy-3-carbethoxy-indol-Derivat 3. Führt man die Reaktion in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel in Gegenwart katalytischer Mengen Alkoholat durch, so lassen sich keine vernünftigen Endprodukte erhalten, sondern es wird eine braun-schmierige Substanz, die man nicht reinigen kann, gewonnen.



Setzt man 18 mit Cyanessigester jedoch in einem protischen Lösungsmittel - wie absolutem Ethanol - in Gegenwart von N,N-Diisopropylethylamin bei Raumtemperatur um, schlägt nach ca. 10 Minuten die Farbe des Reaktionsgemisches nach braun und dann nach grün um. Der Ansatz wird eingeengt, mit Wasser und Essigsäure versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach der Aufarbeitung erhält man 47. Die Umsetzung zu 47 wird im Abschnitt - Reaktion von Aminen und Carbanionen-CH-acider Verbindungen an der 2-Methyl-Gruppe des Carbinolamins - (Kapitel IX , S. 53) gesondert diskutiert.

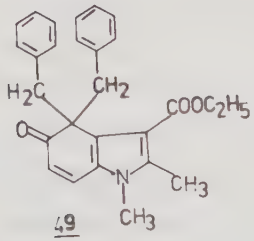
Läßt man 18 mit Cyanessigester in Tetrahydrofuran unter Einleitung von Ammoniakgas reagieren, versetzt anschließend mit schwefelsäurehaltigem Wasser und extrahiert ebenfalls mit Chloroform, so erhält man aus dem organischen Lösungsmittel eine tiefgelbe Substanz vom Typ 48. Die Verbindung 48, die aus Aceton in geringer Ausbeute ausfällt, läßt sich schwer analysenrein umkristallisieren. Im Massenspektrum von 48 tritt das Molekülion bei einer Massenzahl von 575 auf. Dieser Wert entspricht einer Vereinigung von 2 Mol 18 und 1 Mol Cyanessigester minus 2 Mol Wasser, also einer Bruttoformel von $C_{31}H_{33}N_3O_8$. In dem Massenspektrum von 48 werden Bruchstückionen bei m/e = 557 (Int. 90 % - 18: H_2O), m/e = 484 (Int. 42 % : $COOC_2H_5$), m/e = 457 (Int. 7 % : HCN) registriert, und ferner weitere Bruchstücke bei m/e = 412/411 (8 % C_2H_5O/ 7 % : Ethanol), m/e = 367/366 (11 % : C_2H_5O/ 24 % : Ethanol), die einer Abspaltung von zwei Molekülen Ethanol entsprechen und auf das Vorliegen von zwei 2-Methyl-indol-3-carbonsäureethylester-Gruppen hinweisen [48].

Die Struktur 48 wird auch durch das ^{1}H-NMR-Spektrum, gemessen in N,N-Dimethylformamid-d_7, gestützt. Es zeigt zwei Dubletts für die olefinischen Protonen des Cyclohexenrings bei 7,25 und 6,90 ppm (J = 8 Hz). Die Methylprotonresonanzen für die beiden Paare der N-CH_3- bzw. 2-CH_3-Gruppe findet man bei 3,7 (s) und 3,5 ppm (s) bzw. 2,5 (s) und 2,4 ppm (s). Die Protonen der Ethylester erscheinen als Multipletts zwischen 4,8 - 4,0 ppm (O-CH_2-C) und 1,5 - 0,9 ppm (O-C-CH_3).

Das Infrarotspektrum von 48 zeigt eine scharfe Bande bei 2240 cm^{-1} für die Nitrilgruppe und bei 1750 und 1685 cm^{-1} für die C=O-Gruppen.

Die langwelligen Absorptionsmaxima bei 410 nm (log ε = 3,39) und 323 nm (log ε = 3,88) im UV-Spektrum (Methanol) lassen ein konjugiertes System der Struktur 48 vermuten.

Suehiro und Eimura [49] untersuchten eine Verbindung der Struktur 49 mit einem ähnlichen System und fanden als langwelliges Absorptionsmaximum in Ethanol 410 nm (log ε = 3,90) [49a].

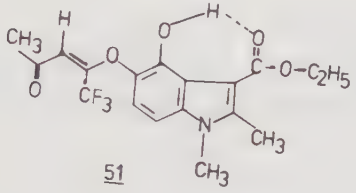


49

Weiterhin verhält sich die Verbindung 48 beim Erhitzen in Essigsäure mit einigen Tropfen Schwefelsäure ähnlich wie 49, da hier ebenfalls die gelbe Farbe(vermutlich infolge Enolisierung)verschwindet [49b].

VIII.3. Umsetzung mit 1,1,1-Trifluor-2,4-pentandion +) 50

Die Herstellung von 51 gelang auf folgendem Weg: man löst das Carbinolamin 18 in Dioxan (p.a.) unter Erwärmen. Zu der heißen Lösung wird 1,1,1-Trifluor-2,4-pentandion 50 zugegeben und gerührt. Die Ausbeute betrug 5 % d.Th..



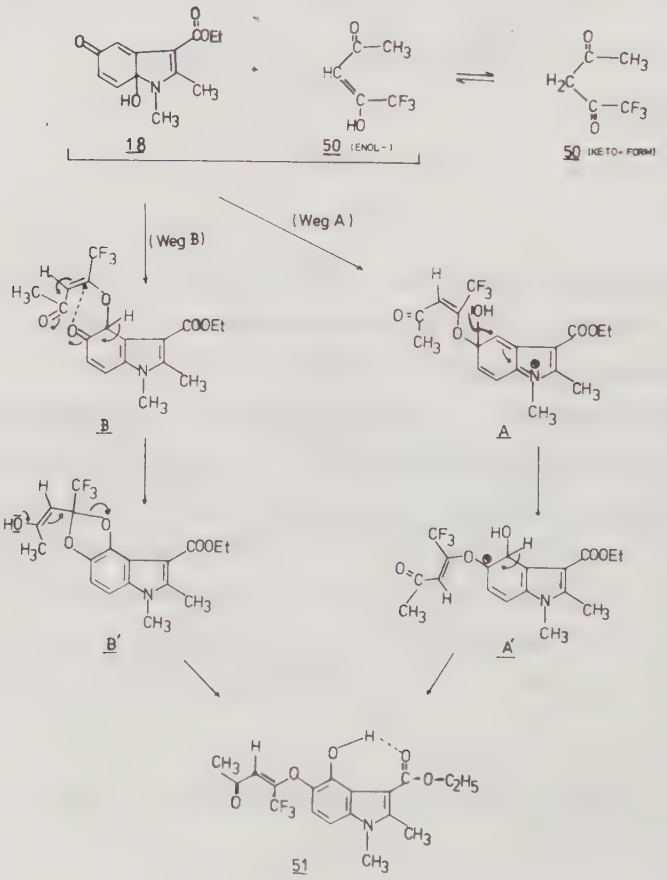
51

Aus der Mutterlauge konnten keine weiteren Produkte isoliert werden. Die gefundenen Elementaranalysenwerte und der im Massenspektrum gezeigte Molekülpeak stimmen ebenso wie die Fragmentierung mit der Struktur 51 überein. Das Infrarotspektrum zeigt eine mittelstarke Bande bei 1690 cm^{-1} und eine breite Bande zwischen 1640 - 1620 cm^{-1}. Die OH-Bande tritt bei 2900 - 2700 cm^{-1} auf [34]. Die Hydroxylgruppe in 4-Stellung könnte nach 1,2-Addition des Enols an C_4=O durch Wanderung der in 4-Stellung gebildeten Hydroxylgruppe entstanden sein (vergl. Schema 11, Weg A). Acylwanderungen wurden verschie-

---

+) Die käufliche Substanz von Firma Fluka AG. Buchs SG Switzerland.

dentlich [50-52] beobachtet. Auch bei der Nenitzescu-Reaktion wurde von einer Acylwanderung berichtet [40]. Die Umsetzung des Pentandions 50 mit 18 läßt sich auch auf dem Weg B (Schema 11) unter Acylvinyl-Wanderung formulieren. Ein Reaktionsverlauf auf dem Weg B erscheint im Zusammenhang mit den anderen beobachteten Additions-Reaktionen des Carbinolamins 18 wahrscheinlicher, da er ebenfalls unter einer 1,4-Addition erfolgt.



Schema 11

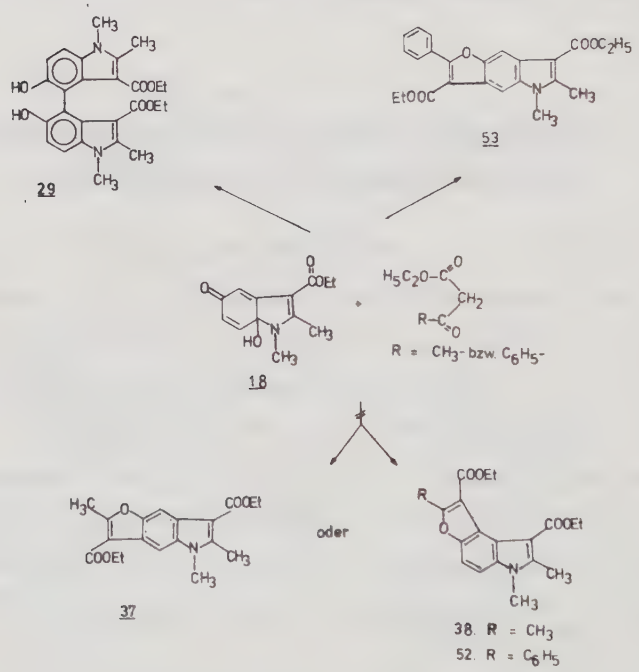
Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt Signale bei 3,75 ppm (s) ($N-CH_3$), 2,70 ppm (s) ($CH_3-C=O$) und 2,55 ppm (s) ($2-CH_3$) für die drei Methylgruppen. Die Vinyl- und Hydroxylprotonen-Resonanzen werden bei 5,46 ppm und 11,75 ppm als Singuletts registriert. Die 2 Protonen am Benzolring werden in Aceton-d_6 als Singulett bei 7,1 ppm in Pyridin-d_5, als AB-System bei 6,9 und 7,2 ppm (J = 10 Hz) beobachtet.

VIII.4.1. Umsetzung mit ß-Ketoestern unter Säurekatalyse - zur Darstellung von Furano-indol-Derivaten

Die Kondensation von ß-Ketoestern mit α,ß-ungesättigten-Carbonylverbindungen durch Michaeladdition ist seit langem bekannt [53-57]. McPherson, Ponder u.a. [53] setzten Benzochinon 1 mit Acet- bzw. Benzoylessigsäureethylester in alkoholischer Zinkchloridlösung um und erhielten Mono- bzw. Dibenzofuran-Derivate. Analog hierzu versuchte ich, das Carbinolamin 18 mit dem Acet- bzw. Benzoylessigester umzusetzen, um zu Furano-indolen zu gelangen. Theoretisch können bei dieser Umsetzung die Heterocyclen 37 und 38 bzw. 52 und 53 entstehen [56].

Nach mehrstündigem Erhitzen und Aufarbeiten des Ansatzes läßt sich nur das bekannte 4,4'-dimerisierte Indol-Derivat 29 in 96%iger (Acetessigsäureethylester) bzw. 45%iger Ausbeute (Benzoylessigsäureethylester) isolieren. Die Substanzen sind aufgrund eines Mischschmelzpunktes (275 °C,

Lit. [34] 280 °C), eines DC und infrarotspektroskopischen Vergleichs mit authentischem Material identisch. Ich konnte jedoch aus der Mutterlauge bei der Umsetzung mit Benzoylessigester ein fein-nadeliges farbloses Produkt in sehr geringer Ausbeute von ca. 3 % d.Th. erhalten.



Das IR-Spektrum dieser Verbindung weist eine starke Absorption bei 1715 und 1685 cm^{-1} auf, die jeweils einer Ester-C=O-Gruppe zugeordnet werden kann. Es fehlt eine Hydroxylgruppe. Ebenso findet sich im ^{1}H-NMR-Spektrum kein durch D_2O austauschbares Signal. Durch das Fehlen des

AB-Systems im Bereich von ca. 7,0 - 6,40 ppm für die aromatischen Protonen kann die Struktur 52 ausgeschlossen werden. Das langwellige Absorptions-maximum bei 325 nm im UV-Bereich spricht ebenfalls für das Vorliegen der Struktur 53.

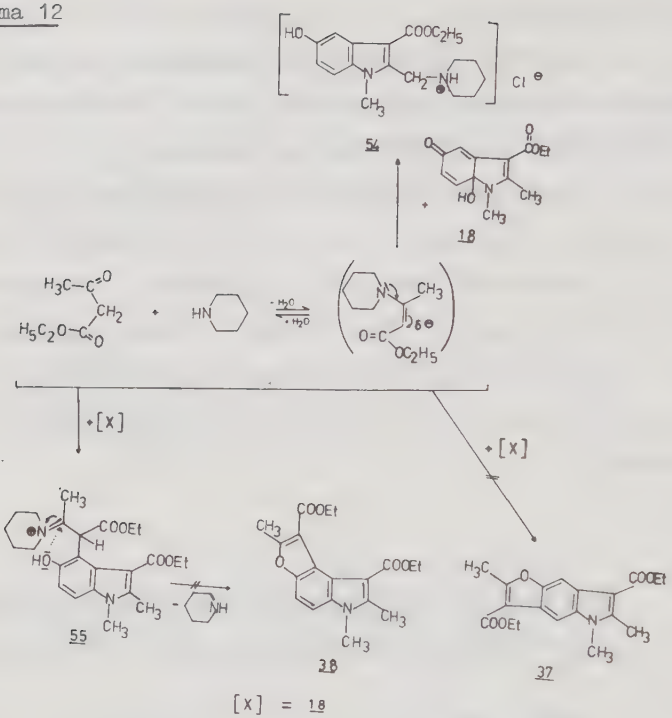
Aus diesen Daten sowie aus dem Massenspektrum und den Elementaranalysen folgt, daß es sich bei dem erhaltenen Nebenprodukt um das gewünschte Furano-indol 53 handelt. Die Reaktion läßt sich offenbar nicht zur Herstellung von Furano-indolen verwenden, da unter den Reaktionsbedingungen, vermutlich als Folge eines Redox-Vorganges, die Dimerisierung des Carbinolamins vorherrscht.

VIII.4.2. Umsetzung mit Acetessigester unter Basenkatalyse - Versuch zur Darstellung von Furano-indol-Derivat

Nachdem die säure-katalysierte Umsetzung von 18 mit ß-Ketoestern zu Furano-indol nur in einem Fall und in geringer Ausbeute gelungen war, sollte die Umsetzung nun unter Basenkatalyse versucht werden.

Als Hilfsbase bot sich hierfür ein sekundäres Amin an, da dann intermediär mit der Bildung eines reaktiven Enamins zu rechnen ist und gleichzeitig ein Ringschluß über das Iminium-Salz 55 als Zwischenprodukt erfolgen sollte (Schema 12).

Schema 12



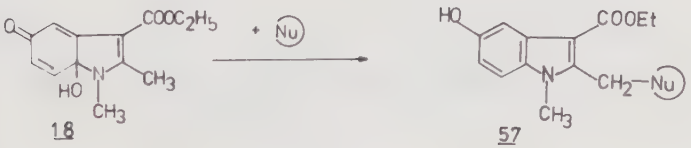
Bei dreistündigem Kochen des 7a-Hydroxy-5-oxo-1,2-dimethyl-5,7a-dihydro-indol-Derivates 18 mit Acetessigester in Dichlorethan +) in Gegenwart von zwei Milliliter Piperidin als Hilfsbase fiel nach dem Erkalten ein weißflockiger Niederschlag aus. Unerwartet zeigte nach der Aufarbeitung das gewonnene Produkt keine Beteiligung des Acetessigesters bei der Reaktion. Es war eine salzartige Piperi-

+) Wie später festgestellt wurde, findet bei diesen Reaktionsbedingungen Umsetzung zu N-Alkyl-piperidinium-Hydrochlorid-Derivaten statt.

diniumverbindung vom Typ 54 entstanden, die sich aus Wasser umkristallisieren ließ (Ausbeute 71 % d.Th.). Die Chloridionen können in wäßriger Lösung nachgewiesen werden. Das Ergebnis der quantitativen Bestimmung stimmt mit dem berechneten Wert überein. Darüber hinaus können im IR-Spektrum die typischen Banden im Bereich von 3540 - 2700 cm^{-1} für tertiäres Amin-Hydrochlorid beobachtet werden.

Bei der Behandlung mit Natriumhydrogencarbonat konnte man das Produkt direkt in die freie Base 57a überführen. Näheres zur Struktur dieser Base wird in Kapitel IX diskutiert.

IX. Reaktion von Aminen und Carbanionen-CH-acider Verbindungen an der 2-Methyl-Gruppe des Carbinolamins 18



18 57

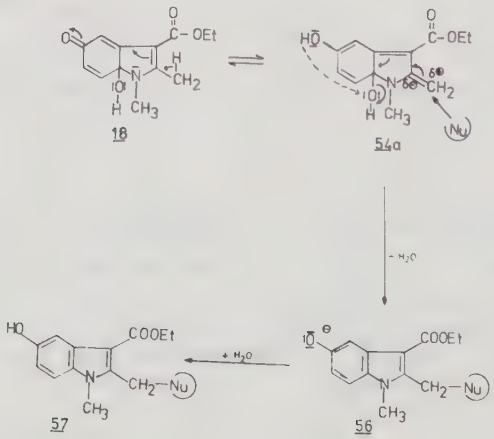
Bez	Nu	Methode	Ausbeute
57-a		1a - e	16 - 60%
b		II	24%
c		II	50 - 60%
d		III	32%
47		III	~10%

Bei der Umsetzung des Carbinolamins 18 mit stark-basischen Nukleophilen wurde ein Angriff an der Methylgruppe in 2-Stellung des Indolringes beobachtet.

Bei der Durchführung der Reaktionen unter verschiedenen Bedingungen wurden Verbindungen vom Typ 57 erhalten, und zwar sind folgende Methoden angewendet worden:

I. Reaktion in Lösungsmitteln
II. Reaktion ohne Lösungsmittel
III. Reaktion in Lösungsmitteln mit Hilfsbasen als Katalysator.

Der unerwartete Angriff der nukleophilen Reagentien (wie Piperidin, Morpholin, 2-Aminopyridin etc.) an der Methylgruppe in 2-Stellung des Carbinolamins kann nach dem im Schema 13 formulierten Mechanismus erklärt werden.



Schema 13

Die Reaktion läuft offenbar auch ohne Zugabe von Säurekatalysatoren ab. Dies zeigt die Umsetzung von 18 mit der Morpholin-Base bei Raumtemperatur bzw. mit 2-Aminopyridin beim Erhitzen zu 57b bzw. 57c. Dieser ungewöhnliche Reaktionsverlauf wird gestützt durch die Beobachtungen von Ried und Weidemann [58], die bei der Umsetzung von Tetrachlor-o-chinon mit N-Methyl-ß-aminocrotonsäureethylester ebenfalls einen nukleophilen Angriff an der entsprechenden CH_3-Gruppe eines ähnlichen Zwischenprodukts feststellten.

Durch Enolisierung der zweifach vinylogen Acetyl-Gruppe kann sich 54a bilden. Hierbei wird die Acidität der CH_3-Gruppe durch die Estergruppe in 3-Stellung des Indols noch verstärkt. Das Produkt der Tautomerisierung 54a kann dann nach autokatalysierter Wasserabspaltung das Nukleophil an der elektrophilen Exo-methylen-Gruppe anlagern.

Der Versuch, die Ausbeute durch Verwendung von Salzen (z.B. Piperidin.HCl), also durch Säurekatalyse zu erhöhen, führte wider Erwarten zu einer Ausbeute-Abnahme.

IX.1. Spektroskopische Untersuchung

Die Indol-2-yl-methyl-Derivate 57a-d und 47 (s.S.44) zeigen in den ^{1}H-NMR-Spektren das ABX-System der aromatischen Protonen H_4, H_6 und H_7. Das Auftreten des Signals bei 7,60 ppm als Dublett mit $J_{(H_4-H_6)}$ = 2 Hz für das aromatische H_4-Proton gibt einen Hinweis für die Struktur 57.

Das Fehlen des Signals der Methyl-Gruppe in 2-Stellung bei 2,5 ppm und das Auftreten eines Signals für 2 Protonen bei 4,1 ppm als Singulett in den ^{1}H-NMR-Spektren von 57a-b und 57d bestätigt die angenommene Struktur (Abb. 14).

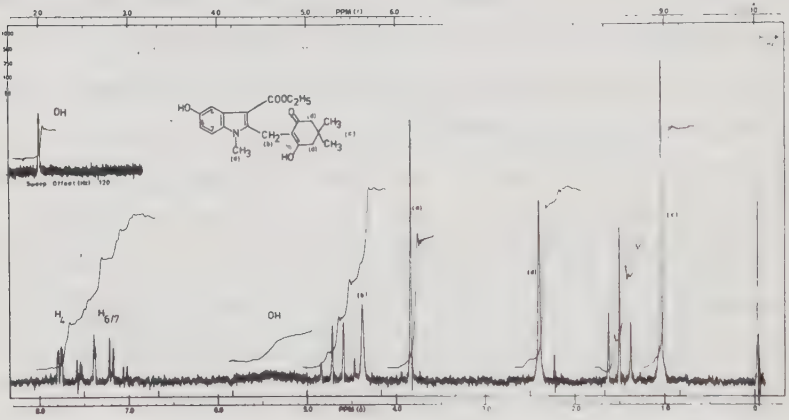


Abb. 14 : ^{1}H-NMR-Spektrum von Indol-2-yl-methyl-Derivat 57d in $CDCl_3$

Bei der Verbindung 57c sind die Methylenprotonen bei 5,05 ppm zum Dublett (J = 6 Hz) durch Kopplung mit dem Aminoproton aufgespalten (Abb. 15).

Eine Zusammenstellung der erhaltenen Verbindungen 57a-d, 47 bzw. einiger Acetylierungsprodukte geben die Tabellen 5 und 6 wieder.

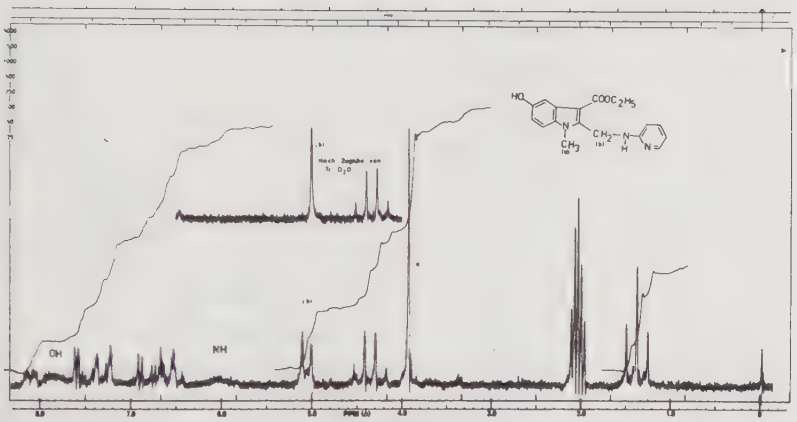
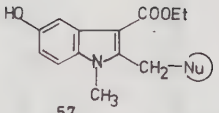


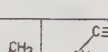
Abb. 15 : ^{1}H-NMR-Spektrum von Indol-2-yl-methyl-Derivat 57c in Aceton-d_6

Das Produkt 47 liefert ein kompliziertes ^{1}H-NMR-Spektrum für die Methylen- und Methinprotonen. Die Ursache könnte die chirale Umgebung sein. Das Verhalten derartiger Methylenprotonen wurde von vielen Autoren [59-63] untersucht. Es wurde festgestellt, daß solche Protonen wegen der chemischen Umgebung magnetisch nicht äquivalent sind und somit in den ^{1}H-NMR-Spektren ein AB-System ergeben. Bei der Verbindung 47 findet man ein AB-System bei 3,9 - 3,7 ppm für die nicht äquivalenten Methylenprotonen. Weiterhin ist ein Signal bei 4,1 ppm als Multiplett für das Methin-Proton, das mit dem Signal der N-CH_3-Gruppe zusammenfällt, zu beobachten. Die beiden Ester-



57

Bez.	H_4	H_6	H_7	$O-CH_2-C$	$O-C-CH_3$	$N-CH_3$	$-CH_2-$	OH	Nu =
57a [1]	7,60 d J = 2 Hz	6,85 dd J=2u.8Hz	7,30 d J = 8 Hz	4,30 q	1,40 t	3,80 s	4,10 s	7,80 s *)	$H_{2/6}$ 2,50m $H_{3/4/5}$ 1,50 m
57b [2]	7,70 d J = 2 Hz	6,85 dd J=2u.8Hz	7,20 d J = 10Hz	4,40 q	1,40 t	3,80 s	4,10 s	5,80 s	–
57c [1]	7,60 d J = 2 Hz	6,80 dd J=2u.8Hz	7,30 d J = 8Hz	4,35 q	1,40 t	3,9 s	5,05 d J= 6Hz	8,10	–
57d [2]	7,45 d J = 2 Hz	6,80 dd J= 2u.8Hz	7,10 d J = 8Hz	4,40 q	1,40 t	3,65 s	4,10 s	5,20 s *)	–
47 [1]	7.0 d J = 2 Hz	7,15, dd J=2u.8Hz	7, 65 d J= 8 Hz	4,40 q	1,45 t	3,80 s	4,0	8,2 s *)	

Bez.	Nu =		
57a [1]	–	–	–
57b [2]	$H_{2/6}$ 2,55 m $H_{3/4}$ 3,65 m	–	–
57c [1]	NH 6,0 s *) H_2 : 8,05 m H_4 : 7,4 m $H_{3/5}$ 6,75 – 6,45 m	–	–
57d [2]	–	$-CH_2-$ 1,50 s (4H) $-CH_3$ 0,95 s (6H) OH : 10,7s	–
47 [1]			-CH : 4,2 $O-CH_2C$ 4,5 q $O-C-CH_3$: 1,3 t

*) = breit; 1) = Aceton-d_6; 2) = $CDCl_3$

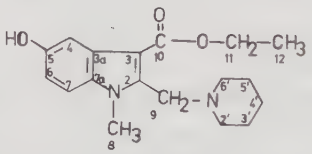
alkylgruppierungen dieser Verbindung 47 sind deutlich zu erkennen am Auftreten von 2 Tripletts für die $O\text{-}C\text{-}CH_3$-Gruppen und 2 Quartetts für $O\text{-}CH_2\text{-}C$-Gruppen (s. Tab. 5).

Bez.	C=O	OH	NH	C=N
54	1670	3510-3000	3540	-
57a	1660 1770 u. 1695 +)	3290 -	-	-
57b	1665	3300	-	-
57c	1650 1765,1690 u. 1665 +)	3220 -	3360	-
57d	1650 - 1640 b) 1765,1675 u. 1665 +)	3220 -	-	-
47	1760 1660	3300	-	2245

Tab. 6 : IR-Daten von Indol-2-yl-methyl-Derivaten 54, 57a-d bzw. 47 und einiger acetylierter Produkte

+) sind Angaben der acetylierten Produkte
b = breit

Die Struktur 57 wurde durch das ^{13}C-NMR-Spektrum von 57a weiter gestützt. Das Spektrum, aufgenommen in Aceton-d_6, zeigt kein Quartett bei 14,5 ppm, wie das erfahrungsgemäß bei einer Methylgruppe in 2-Stellung des Indols beobachtet wird. Stattdessen findet man ein Signal bei einer chemischen Verschiebung von 54,9 ppm als Triplett (J_{CH} = 150 Hz), wie das für die Methylengruppe in 2-Stellung zu erwarten ist (Tab.7).



57a

C-Atom	Chemische Verschiebung	Kopplungs-konstante	C-Atom	Chemische Verschiebung	Kopplungs-konstante
2	145,0 s/m		8	29,1 q	
3	105 s		9	54,9 t	150 Hz
3a	128,3 d	6 Hz	10	166,0 s	
4	112,9 d	160 Hz	11	59,5 t	150 Hz
5	153,6 d	10 Hz	12	14,9 q	
6	107,1 d	160 Hz	2'/6'	52,6 t	150 Hz
7	110,8 d	160 Hz	3'/5'	28,3 t	150 Hz
7a	132,7 s/m		4'	25,1 t	150 Hz

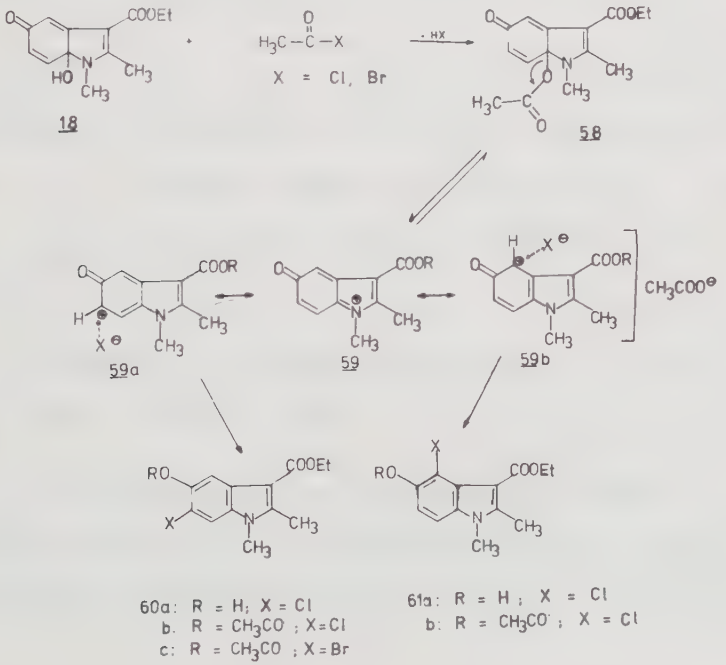
Tab. 7 : ^{13}C-NMR-Daten von Indol-2-yl-methyl-Derivat 57a in Aceton-

Aufgrund der Analyse der NMR-Spektren der erhaltenen Produkte, sowie der Acetylierungsprodukte kann den Indol-2-yl-methyl-Derivaten die Struktur 57a-d bzw. 47 zugeordnet werden.

X. Reaktionen mit Acetylhalogenid

Die Einwirkung von Acetylhalogenid auf Carbinolamin 18 kann man als neue Darstellungsmethode für halogensubstituierte Indol-Derivate verwenden, wie es sich bei der Umsetzung mit Acetylchlorid bzw. Acetylbromid zeigte. Zuerst läßt sich Acetylchlorid in Dioxan (p.a.) mit 18 unter Er-

Schema 14



wärmen zum 4-Chlor-5-hydroxy-indol-Derivat 61a in 7%iger Ausbeute und 6-Chlor-5-hydroxy-indol-Derivat 60a in 43%iger Ausbeute - im Verhältnis von ca. 1:6 - umsetzen.

Bez.	$N-CH_3$	$2-CH_3$	$C-CH_2-O$	CH_3-C-O	4-H	OH	6-H	7-H	CH_3-COO
60a	3,40s	2,65s	4,35q	1,20t	8,20	?	7,5s	7,2s (e)	-
60b (a)	3,25s	2,30s	4,40q	1,40t	7,60s	-	-	6,95s	2,40s
60c (a)	3,50s	2,40s	4,40t	1,40t	7,80s	-	-	7,4s	2,60s
61a	3,60s	2,55s	4,40q	1,40t	-	5,70 a) 9,43 c) 7,70 b)	7,20-7,05 7,0 -6,8 d J = 10 Hz 7,5 u. 7,05 d 7,0 q		-
61b	3,30s	2,35g	4,44q	1,25t	-	-	6,9s (d) 7,3 u.6,9dd (b) J=8 u. 14 Hz		2,42s

Tab. 8 : ^{1}H-NMR- Daten von 60a-c und 61a-b
gemessen in a = $CDCl_3$; b = Aceton-d_6;
c = DMSO-d_6; d = CCl_4; e = Pyridin.

Führt man die Umsetzung ohne Lösungsmittel in Gegenwart einiger Tropfen Pyridin durch, so erhält man 61a und 61b im Verhältnis von ca. 1:1.

Bei der entsprechenden Reaktion mit Acetylbromid erhält man nur das 5-Acetoxy-6-bromo-indol-Derivat 60c. Wie Zinchenko und Mitarbeiter [65] mitgeteilt haben, entstehen bei der Bromierung der 5-Hydroxy-indol-Derivate bei unsubstituierter Stellung

Bez.	$CH_2 - C = O$	$H_3C - \overset{O}{\overset{\|}{C}} - O$	OH
60a	1650	-	3240
60b	1670	1760	-
60c	1675	1765	-
61a	1665	-	3400
61b	1700	1760	-

Tab. 9 : IR-Spektrum-Daten von 60a-c und 61a-b (KBr-Preßling)

6 stets die 6-Bromverbindungen. Diese Umsetzung kann nur unter den Bedingungen analog wie bei der Behandlung des Carbinolamins 18 mit organischer Carbonsäure ablaufen [34], d.h. hier wird das Carbinolamin durch Säurechlorid aktiviert (vergl. Schema 14), wodurch die Addition eines Halogenanions an das Carboniumion 59 stattfindet. Je nach der Reaktionsbedingung erhalte ich bei 61 die Ausbeuten zwischen 7 - 94 %, während sie bei 60 von 0 - 43 % liegen.

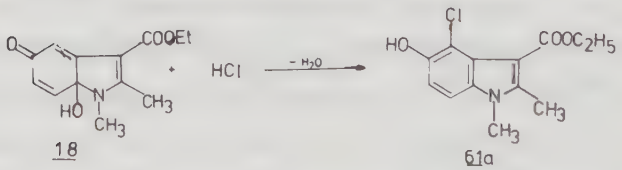
Für die Strukturen 60 und 61 sprechen neben der Elementaranalyse vor allem die spektroskopischen Daten (s. Tab. 8 und 9). Der Halogengehalt ist im Massenspektrum der jeweiligen Verbindung an den um zwei Masseneinheiten verschiedenen

Molekülionenpeaks im erwarteten Intensitätsverhältnis erkennbar (Isotopenverteilungseffekt $^{35}Cl/^{37}Cl$ bzw. $^{79}Br/^{81}Br$).

Im ^{1}H-NMR-Spektrum (Pyridin-d_5) konnte man nicht die Lage der OH-Gruppe von 60a ermitteln. Wegen ihrer schlechten Löslichkeit war die Aufnahme des ^{1}H-NMR-Spektrums in anderen Lösungsmitteln nicht möglich. Ihr Acetylierungsprodukt 60b ergibt die erwarteten Signale und ist mit 60c identisch. Die chemischen Verschiebungen der dargestellten Produkte sind in Tabelle 8 aufgeführt.

X.1. Verhalten von 18 gegenüber Halogenwasserstoffsäure

Das Carbinolamin 18 reagiert mit halogenwasserstoffhaltigen Verbindungen ebenso wie mit Acetylhalogeniden (vergl. Abschnitt X.).

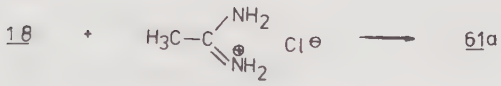


18 61a

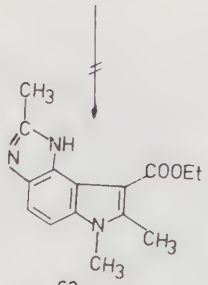
Ich versuchte, eine Reaktion von 18 unter Einleitung von trockenem Chlorwasserstoffgas bei ca. 5 - 10 °C durchzuführen. Hier erhielt ich ebenfalls 61a in einer Ausbeute von 27 %.

Eine Mischung von Pyridin und Pyridinium-hydrochlorid mit 18 führte zu demselben Ergebnis - Ausbeute 56 % von 61a.

X.2. Reaktion mit Acetamidinium-chlorid 62



62



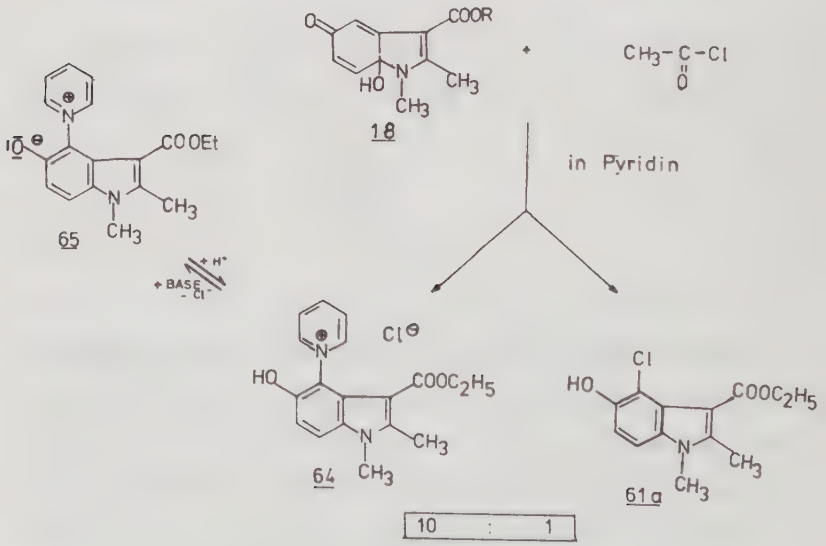
63

Hierbei wurde 18 mit Acetamidinium-chlorid 62 umgesetzt, und zwar um das Imidazo-indol 63 darzustellen. Dies ist nicht gelungen, sondern es greift wiederum das Chloridion am Iminium-Ion 59 des Carbinolamins an. Es konnte 61a in einer Ausbeute von 94 % isoliert werden und eine Spur von 60a dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden.

XI. Darstellung von N-(1,2-dimethyl-5-hydroxy-3-carbethoxy-4-indolyl)-pyridiniumchlorid 64

Wie in Kapitel X erwähnt, reagiert das Chloridion des Acetylchlorids mit dem O-Acyl-Derivat von 18 in Gegenwart von katalytischen Mengen Pyridin beim Erhitzen und liefert hauptsächlich das 4-Chlor-substituierte Indol 61a und 61b in guter Ausbeute.

Führt man die Reaktion bei Raumtemperatur in überschüssigem Pyridin mit Acetylchlorid durch, so bildet sich nach



drei- bis fünftägigem Stehen das kristalline, gelbe 4-Indolyl-pyridiniumsalz vom Typ 64 und das 4-Chlor-indol-Derivat 61a im Ausbeuteverhältnis von 10:1.

Das Produktverhältnis resultiert offenbar aus dem Konzentrationsverhältnis der beiden nukleophilen Reaktionspartner Pyridin und Chlorid. Die Verbindung 64 zeigt physikalische Eigenschaften, wie zum Beispiel ihre leichte Löslichkeit in Wasser und Schwerlöslichkeit in organischen Lösungsmitteln, die dem Salzcharakter entsprechen. Sie zeigt eine Farbvertiefung bei Behandlung mit Basen und zersetzt sich bei 259 - 260 °C.

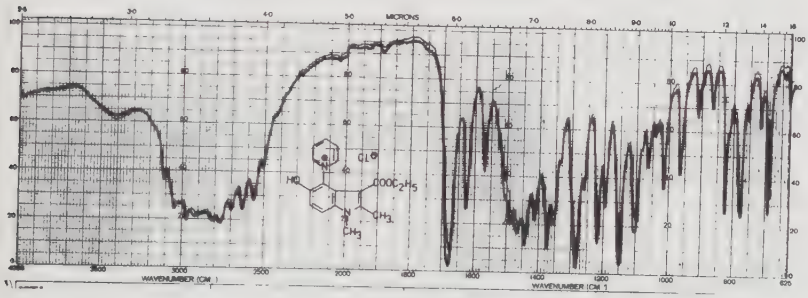


Abb. 16 : IR-Spektrum von N-(1,2-dimethyl-5-hydroxy-3-carbethoxy-4-indolyl)-pyridiniumchlorid 64 in KBr

Das Infrarotspektrum (Abb. 16) zeigt in Übereinstimmung mit der Pyridiniumstruktur [66-68] eine breite Bande bei 3120 - 2500 cm^{-1} und eine C=N-Schwingung des Pyridinium-Ringes bei 1625 cm^{-1}. Die Carbonylbande des Ethylesters liegt bei 1680 cm^{-1}.

Eindeutig zeigt das ^{1}H-NMR-Spektrum in D_2O (Abb. 17) zwischen 9,0 - 8,0 ppm entsprechende Multipletts für die 5 Protonen des Pyridinium-Ringes und ein AB-System bei 7,60 und 7,16 ppm (J = 8 Hz) für die 2 aromatischen Protonen des Indolrings. Das Signal des Hydroxyprotons konnte bei der Aufnahme des Spektrums in DMSO-d_6 bei 10,85 ppm beobachtet werden.

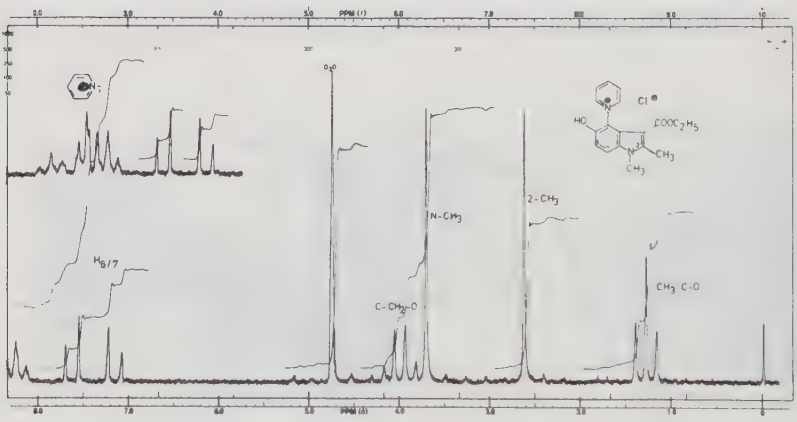


Abb. 17 : ^{1}H-NMR-Spektrum von N-(1,2-dimethyl-5-hydroxy-3-carbethoxy-4-indolyl)-pyridiniumchlorid 64 in D_2O

Das UV-Spektrum der Verbindung 64 zeigt Absorptionsmaxima bei 246 nm (log ε = 4,44) und 290 nm (log ε = 4,01). Wie aus der UV-spektroskopischen Untersuchung hervorgeht, liegt in wäßriger bzw. DMSO-Lösung ein Gleichgewicht 64 $\rightleftharpoons$ 65 vor.

Die Existenz von 65 ergibt sich aus dem Auftreten einer Schulter in wäßriger bzw. DMSO-Lösung bei 355 nm ($\log \varepsilon = 3{,}46$), während in alkoholischer Lösung praktisch keine Absorption bei dieser Wellenlänge beobachtet wird. Durch Zugabe von Base (Triethylamin) wird die Konzentration von 65 in wäßriger Lösung bzw. in DMSO offenbar erhöht, da bei 343 nm ein deutliches Absorptionsmaximum ($\log \varepsilon = 3{,}48$) beobachtet werden kann.

Die entkoppelten ^{13}C-NMR-Spektren (gemessen in Deuteriumoxid/Dioxan-d_8 bzw. D_2O/Dioxan-d_8/Säure) zeigen identische Spektren mit jeweils 15 Signalen statt der erwarteten 16. Nach Dennis und Takeuchi [69] ist die chemische Verschiebung der Atome 2 und 4 im Pyridinium-Ring identisch bei 145,8 ppm. Bei der Verbindung 64 fallen die Signale der C-Atome 13, 15 und 17 bei 147,5 ppm zusammen.

Dagegen bietet 64 bei der Messung in D_2O/Dioxan + Base ein verändertes Bild mit 16 Signalen (vgl. Abb. 18A und B). Das Signal des C_{15}-Atoms tritt infolge veränderter chemischer Verschiebung bei 148,0 ppm als Dublett auf. Wegen der Deprotonierung des Phenols 64 zum Betain 65 ist das C_5-Atom um 2,7 ppm zu tieferem Feld verschoben. In Übereinstimmung mit der Überführung von 64 in die Betainstruktur 65 durch Basenzugabe ändert sich die chemische Verschiebung von C_6-Atom von 112,3 ppm auf 114,7 ppm, während die chemische Verschiebung des C_7-Atoms nahezu unverändert bleibt.

Die chemischen Verschiebungen aller C-Atome sind in Tabelle 10 aufgeführt und jeweils zugeordnet.

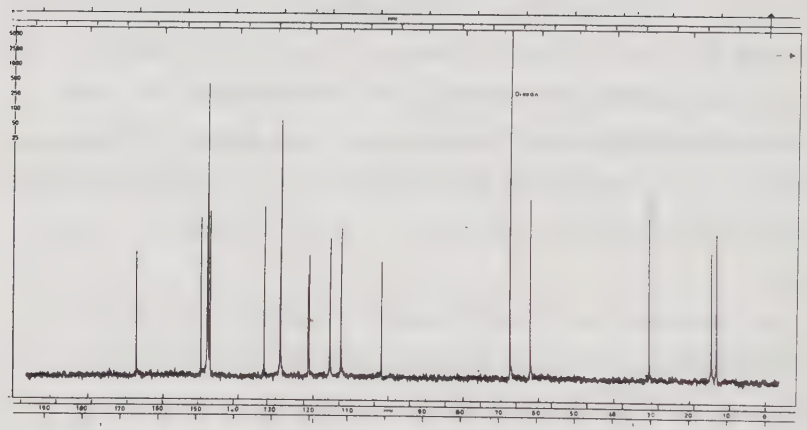


Abb. 18A

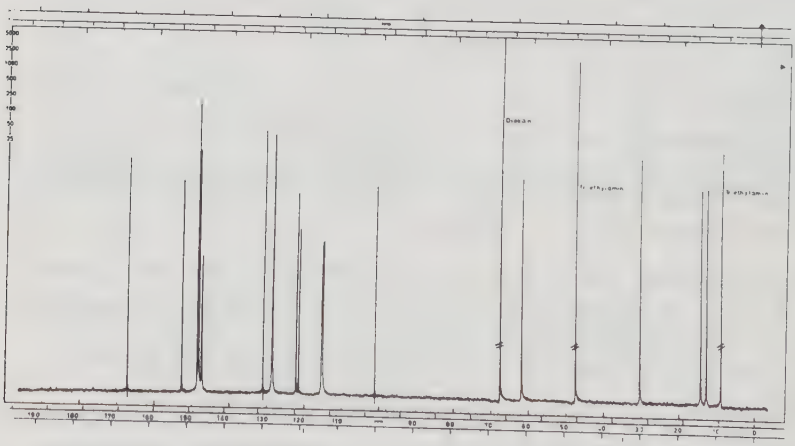
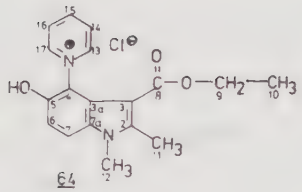


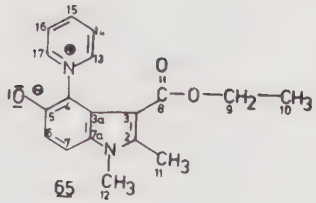
Abb. 18B : ^{13}C-NMR-Spektrum von 64

A: gemessen in Deuteriumoxid/Dioxan-d_8 bzw. D_2O/Dioxan-d_8/Säure (Tr.$HCl_{konz.}$)

B: in D_2O/Dioxan-d_8/Triethylamin



64



65

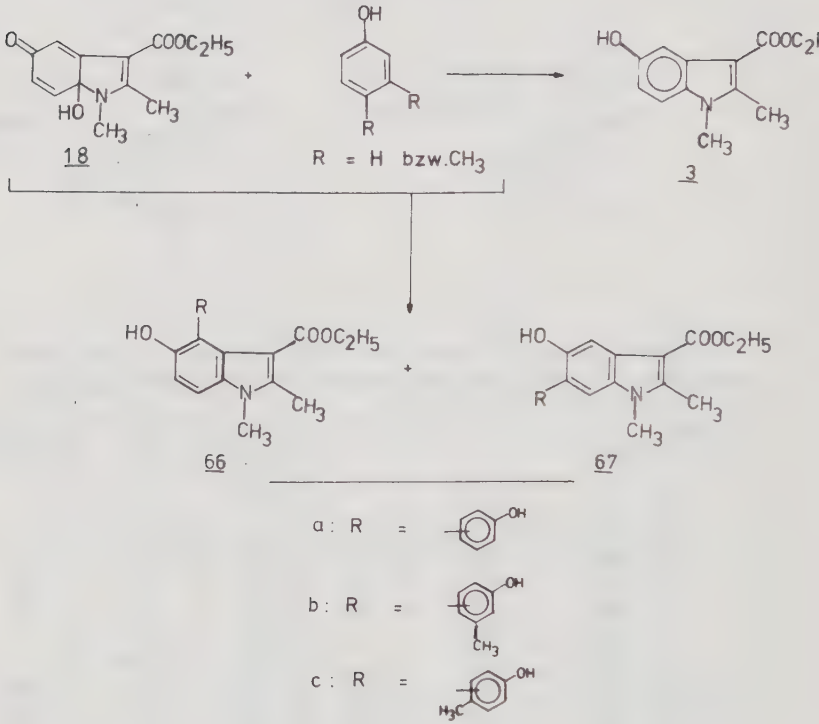
C-Atom	64 δ	64 M	64 J	65 δ	65 M	65 J
2	132,6	s/q		130,6	s/q	
3	101,5	s/m		100,8	s/m	
3a	120,7	s		121,1	s	
4	120,9	s		121,8	s	
5	149,4	s m		152,1	d	11
6	112,3	d	165	114,7	d	164
7	115,2	d	165	115,0	d	164
7a	146,9	s/m		148,0	s/m	
8	166,5	s/m		166,6	s/m	
9	62,1	t	150	61,8	t	150
10	13,1	q	128	12,9	q	128
11	14,5	q	127	14,5	q	127
12	30,9	q	127	30,5	q	127
13	147,5	d	180	147,7	d	185
14	128,3	d	180	128,1	d	175
15	147,5	d	180	146,8	d	172
16	128,3	d	180	128,1	d	175
17	147,5	d	180	147,7	d	185

Tabelle 10 : ^{13}C-NMR-spektroskopische Daten von 64 und 65

δ = chemische Verschiebung;

M = Multiplizität; J = Kopplungskonstante

XII. Reaktion von 18 mit Phenol bzw. Kresol



Das Carbinolamin 18 verhält sich bei der Umsetzung mit Phenol und seinen Homologen (z.B. m- und p-Kresol) ähnlich wie bei vielen anderen Reaktionen unter Bildung der Additionsprodukte 66/67a-c. Die Reaktionsprodukte konnten jedoch nicht in reiner Form isoliert werden. Sie wurden stets als untrennbares Isomerengemisch erhalten. Wie häufig beobachtet, führt der oxidierende Charakter des Carbinolamins in einer Nebenreaktion ferner zur Bildung des Indols 3. Daneben

entstehen laut DC viele Produkte, die man nicht isolieren kann.

Die spektroskopischen Eigenschaften der Isomerengemische sind sehr ähnlich. In den ^{1}H-NMR-Spektren sind die Signale der Alkylgruppen des Esters zu höherem Feld verschoben. Dies kann aus einer diamagnetischen Abschirmung bei einer Substitution des Indol-Rings in 4-Stellung durch einen Phenylrest resultieren. Das läßt sich an der chemischen Verschiebung der Signale für die Methyl- und Methylengruppe des Ethylesters erkennen. Während die Signale bei den Spektren der substituierten 5-Hydroxy-indol-Derivate im Bereich von 1,2 bis 1,4 ppm (CH_3-C-O) und 4,3 bis 4,4 ppm (C-CH_2-O) liegen, findet man bei diesen Reaktionsprodukten 66/67a-c eine diamagnetische Verschiebung um 0,33 - 0,55 ppm bei (CH_3-C-O) bzw. 0,55 - 0,65 ppm bei (C-CH_2-O). Die Signale bei 7,5 - 7,0 ppm (m) für die Protonen des Phenylrestes und ein weiteres Signal bei 2,75 ppm (s) für eine Methylgruppe bei der Umsetzung mit Kresol geben einen Hinweis für die angenommene Struktur 66 bzw. 67b-c.

Die Massenspektren der Reaktionsprodukte 66/67b-c bzw. 66/67a zeigen einen Molpeak von M^+ = 339 bzw. 325. Die Hauptfragmentierung ist fast identisch und ergibt Bruchstücke von m/e = 233/232 bei 66/67b-c (106/107: $C_7H_7O^+$; Int. 89 %) und bei 66/67a (92/93: $C_6H_5O^+$; Int. 88 %). Darunter sind m/e = 188 als Basispeak; Int. 100 % (45: OC_2H_5) und m/e = 161 (HCN) bzw. m/e = 160 (C=O) zu beobachten.

Das Infrarotspektrum zeigt Absorptionsbanden bei ca. 3320 cm^{-1} (OH) und bei ca. 1650 cm^{-1} (C=O) bei allen Verbindungen.

XIII. Umsetzung von Carbinolamin 18 mit SH-aciden-Verbindungen

XIII.1. Reaktion mit bifunktionellen Nukleophilen 68 - 2-Aminothiophenol bzw. 2-Aminophenol

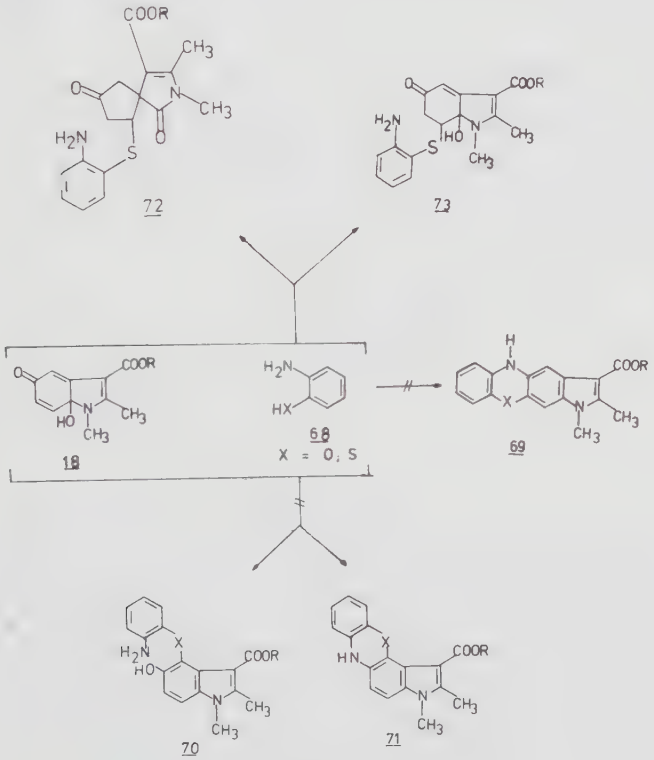
Nachdem die Umsetzung mit dem bifunktionellen Nukleophil **o-Phenylendiamin** zu einer heterocyclischen Verbindung gelungen war (s.S. 16), hatte ich 2-Aminothiophenol bzw. 2-Aminophenol mit 18 zur Reaktion gebracht in der Hoffnung, ein linear bzw. angular kondensiertes Pyrrolo-phenothiazin- bzw. Pyrrolo-phenoxazin-Derivat 69 bzw. 71 zu erhalten (Schema 15). Die Reaktion nimmt aber einen anderen Verlauf.

Es tritt bei 2-Aminothiophenol eine Addition an der 7-Stellung des Carbinolamins auf. Das 2-Aminophenol in Pyridin führt wiederum zu einer Reduktion des Carbinolamins zum 5-Hydroxyindol-Derivat 3. Führt man die Umsetzung mit 2-Aminophenol hingegen in Essigsäure durch, so reagiert das Carbinolamin nur mit Essigsäure, und man erhält das 5-Acetoxy-4-hydroxyindol-Derivat 27 in 20%iger Ausbeute [34, 40]. Es konnte jedoch keine Verbindung der Struktur 69, 70 oder 71 (X = O oder S) isoliert werden.

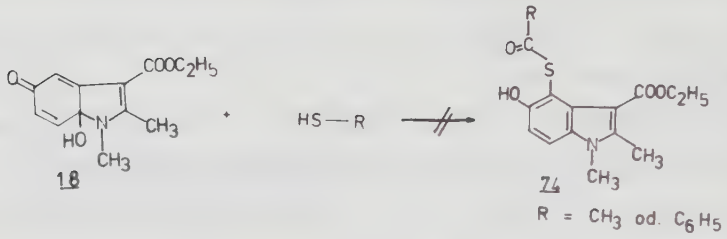
Die Umsetzung von 18 mit 2-Aminothiophenol in Pyridin tritt rasch unter exothermer Reaktion ein, so daß nach Aufarbeitung die Verbindungen 72 und 73 in guter Gesamtausbeute erhalten werden können.

Der Angriff des Schwefel-Atoms bei dieser Umsetzung erinnert an die Reaktion von SH-aciden-Verbindungen mit Carbinolamin in Essigsäure [70] (s.S. 76). Die Strukturen werden zusammengefaßt im Abschnitt XIII.3. diskutiert.

Schema 15

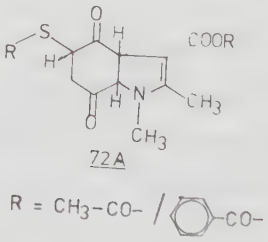


XIII.2. Umsetzung mit Thioessigsäure bzw. Thiobenzoesäure

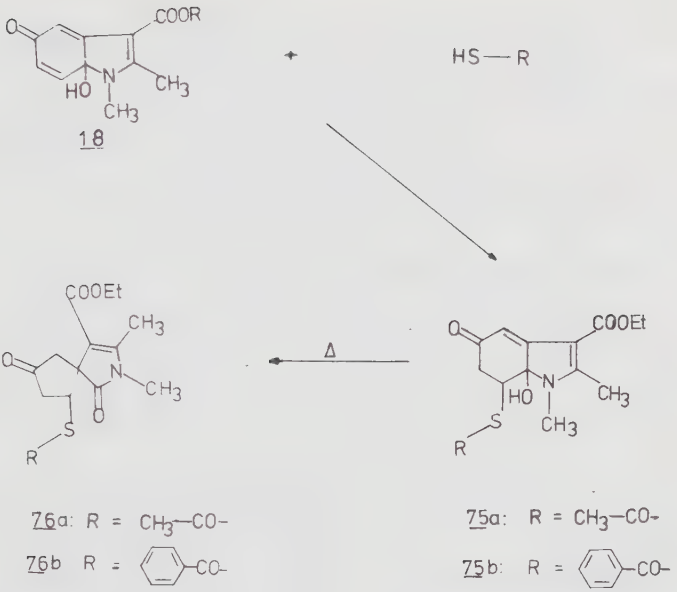


Wie bereits bekannt [70], ist die Umsetzung des Carbinolamins 18 mit Thioessigsäure bzw. Thiobenzoesäure in Essigsäure zu den schwefelanalogen Verbindungen der 4-Acyloxy-5-hydroxy-indol-Derivate vom Typ 74 versucht worden.

Dies war jedoch nicht gelungen, sondern es konnte das Produkt 75a und Verbindungen der vermuteten Struktur 72A [70] in geringer Ausbeute isoliert werden.



Ich versuchte nun, die Umsetzung in trockenem Pyridin durchzuführen, und erhielt Verbindungen der Struktur 75a-b in einer Ausbeute von 65 - 90 %. Das Carbinolamin vom Typ 75 ließ sich durch Erwärmen in Lösungsmitteln in guter Ausbeute zu einer Verbindung vom Typ 76 überführen. Das Produkt 75b konnte bei der Umsetzung in Essigsäure nicht erhalten werden.



XIII.3. Strukturaufklärung von 72, 73, 75 und 76

XIII.3.1. UV-Spektren

Die UV-Spektren von 73 und 75, sowie die der Verbindungen 72 und 76 sind fast identisch (Abb. 19). Bei 73 und 75 findet man drei Absorptionsmaxima (vergl. Tab. 11), die dem konjugierten π -System zugeschrieben werden können. Diese Beobachtungen lassen auf das Vorliegen der Merocyanin-Strukturen 73 bzw. 75 schließen. Dagegen fehlt die langwellige Absorption bei 400 - 405 nm bei den Verbindungen 72 und 76.
Es treten nur zwei Absorptionsmaxima auf (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11

	UV_{max} : nm (log ε)		
Bez.	Maximum I	Maximum II	Maximum III
72	-	300 (4,22)	235 (4,28)
73	405 (4,27)	290 (4,32)	237 (4,27)
75a	400 (3,73)	290 (4,03)	220 (4,10)
75b	405 (4,3)	278 (4,38)	239 (4,37)
76a	-	295 (4,28)	224 (4,26)
76b	-	270 (4,19)	238 (4,27)

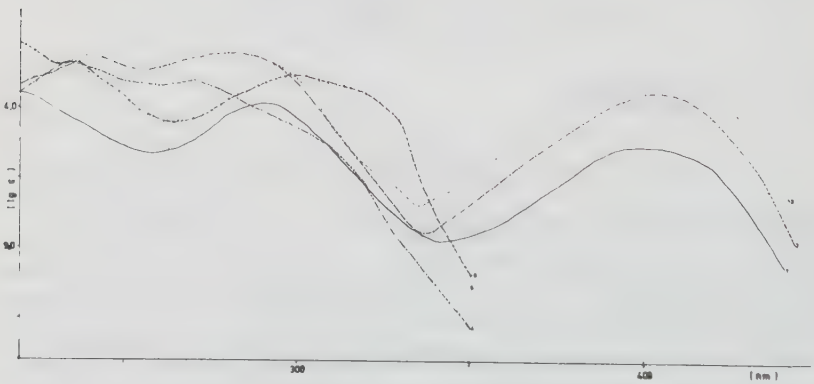


Abb. 19 : UV-Spektren von 1.(—— 75a); 2.(– – – 75b); 3.(---- 73) und 4.(-·-·-·- 76b); 5.(..... 76a); 6.(-x-x- 72). Jeweils in Methanol.

XIII.3.2. IR-Spektren

Die IR-Spektren von 75a und 75b zeigen drei C=O-Banden (s. Tab. 12) mit unterschiedlichen Intensitäten und OH-Absorptionen bei 3190 und 3150 cm^{-1}.

Bei der Verbindung 73 ist die Absorptionsbande der Aminogruppe bei 3420 und 3400 cm^{-1} gut zu erkennen (Abb. 20). Die Verbindungen vom Typ 72 und 76a-b unterscheiden sich wiederum von 73 bzw. 75a-b in der fehlenden OH-Absorption und zeigen eine zusätzliche Carbonylbande zwischen 1760 - 1740 cm^{-1} (Abb. 21).

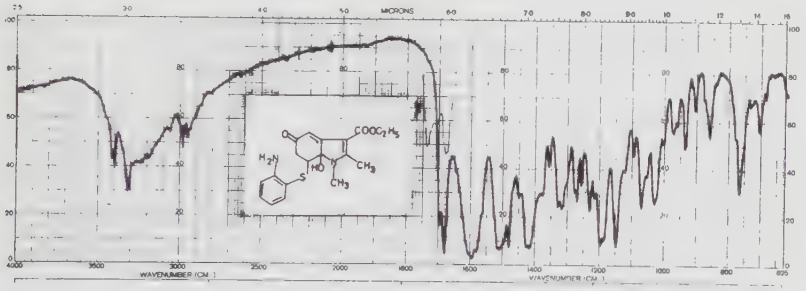


Abb. 20 : IR-Spektrum von 73 (KBr-Preßling)

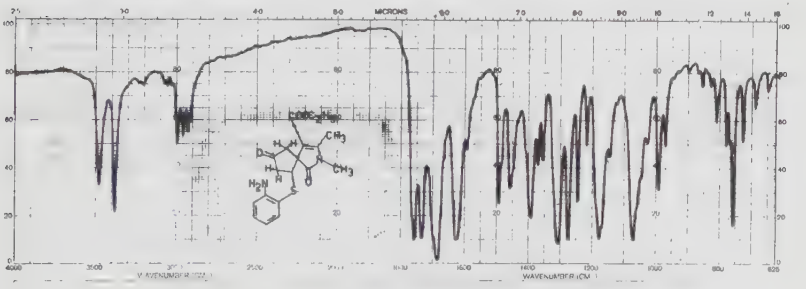


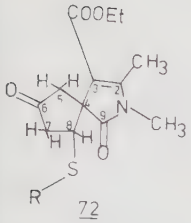
Abb. 21 : IR-Spektrum von 72 (KBr-Preßling)

Bez.	72	73	75a	75b	76a	76b
C=O	1760s 1735s 1685s	1700m 1680s	1715w 1695s 1620w	1680s 1660s 1675s	1740s 1730s 1700s	1750s 1725s 1620s
OH	-	3320s	3190b	3150b	-	-
NH_2	3480 3390s	3420m 3400s	-	-	-	-

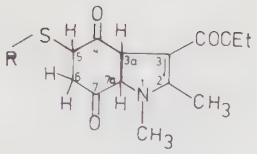
Tab. 12 s = stark; m = mittel; w = schwach; b = breit

XIII.3.3. Diskussion der ^{1}H-NMR-Spektren

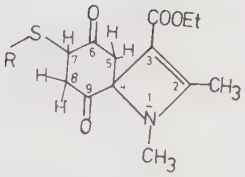
Die ^{1}H-NMR-Spektren, die im Einklang mit den Strukturen stehen, zeigen zunächst bei den Verbindungen 73 und 75a-b die erwarteten Signale (vergl. Tabelle 13). Auffällig ist bei 73 bzw. 75a-b das Auftreten des Vinylprotons in 4-Stellung als Singulett (siehe zum Beispiel die Abbildung 22 von 73). Die Kopplung des AMX-Systems der cycloaliphatischen Protonen im ^{1}H-NMR-Spektrum z.B. bei Verbindung 73 ist gut interpretierbar und deutet auf eine äquatoriale Stellung des C_7-Protons und damit auf eine axiale Stellung des Thioacylrestes hin. Die Kopplungskonstanten sind in Tabelle 13, Seite 83, zusammengestellt. Über die Strukturen der Verbindungen 72 bzw. 76a-b kann man eine geteilte Meinung haben (siehe Abbildungen 23, 24 und 25). Für das cyclische Produkt 72 bzw. 76a-b sind die drei Strukturformeln 72, 72A und 72B zu diskutieren:



72

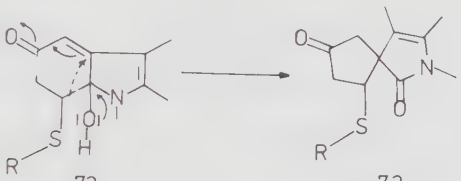


72A



72B

1. Die Umlagerung des Carbinolamins vom Typ 73 zur Spiroverbindung 72 kann folgendermaßen formuliert werden:

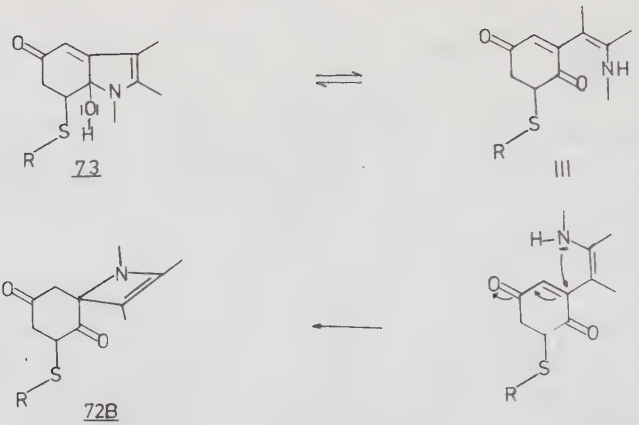


73 72

Sie ähnelt teilweise der Pinakol-Pinakolon-Umlagerung und erfolgt durch anionotrope Wanderung des C_7 unter 1,4-Addition an das C_{3a}-Atom bei einer gleichzeitigen Ausbildung der Carbonylgruppe. Ausgehend von einem cyclischen Halbaminal entsteht so ein spirocyclisches Lactam.

Die Struktur 72A ist in der Literatur [70] angegeben und der Mechanismus diskutiert worden.

Die Bildung einer Spiroverbindung vom Typ 72B aus 73 erscheint unter der Annahme einer Ring-Ketten-Tautomerie, wie im folgenden Schema ausgeführt (s.S. 82), möglich.



73 III 72B

Nach der weitergehenden Untersuchung der ^{1}H-NMR-Spektren und der nun verfügbaren ^{13}C-NMR-Spektren (s. Abschnitt XIII.3.4.) erscheinen jedoch die Strukturen 72 und 72B wahrscheinlicher. Die große Kopplungskonstante (J = 18 - 19 Hz) eines im ^{1}H-NMR-Spektrum beobachteten AB-Systems kann den geminal koppelnden Protonen in 5-Stellung bei 72 und 72B eher zugeordnet werden als den vicinal koppelnden H-Atomen in 3a- und 7a-Stellung bei 72A.

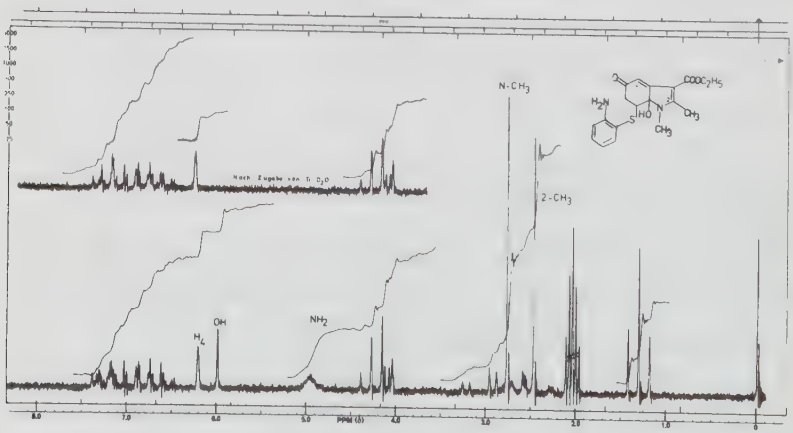
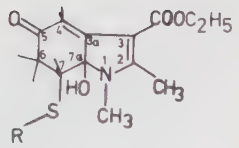


Abb. 22 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 73 in Aceton-d_6

Tab. 13 :



R	CH_3-C	C-CH_2-O	2-CH_3	N-CH_3	OH	NH_2	H_4	H_6 (ax)	H_6 (eq)	H_7 (eq)	CH_3-C-S	arom Hs	Lösungsmtl.
73	1,25 t	4,25 q	2,42 s	2,75 s	6,0 s	5,08 - 4,79 s (b)	6,21 s	3,08 dd J = 4,5 u. 18 Hz	2,33 dd J = 2 u 15 Hz	4,13 dd J = 2 u 18 Hz	-	7,0 6,5 m (4 Hs)	Aceton - d_6
75a CH_3-C-	1,29 t	4,1 q	2,42 s	3,01 s	6,12 s	-	5,60 s	3,26 dd J = 5 u 18 Hz	2,47 dd J = 2 u 18 Hz	4,52 dd J = 2 u 5 Hz	2,27 s	-	$CDCl_3$
75b	1,33 t	4,16 q	2,43 s	3,08 s	6,17 s	-	6,21 s	3,17 dd J = 4,5 u. 18 Hz	2,26 dd J = 3,5 u. 18 Hz	4,79 d J = 3,5 Hz		7,90 - 7,27 m (5 Hs)	$CDCl_3$

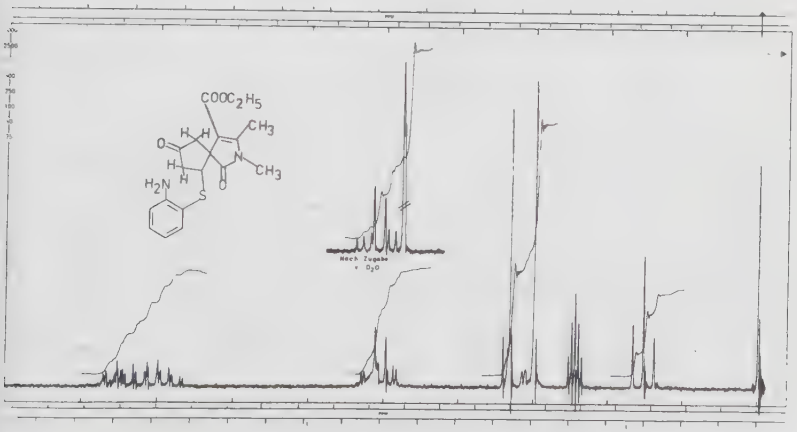
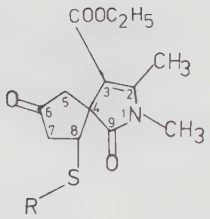


Abb. 23 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 72 in Aceton-d_6

Tab. 14:



R	CH_3-C-O	C-CH_2-O	2-CH_3	N-CH_3	NH_2	H_5 und H_7	H_8	CH_3-C-S	arom. H	Lösungsmtl.
72.	1,31 t	4,24 q	2,42 s	2,69 s	4,35 - 4,14 s (b)	3,0 - 2,60m	4,28 t	-	7,7 - 6,61m (4 Hs)	$CDCl_3$
76a CH_3-C-	1,24 t	4,16 q	2,47 s	3,09 s	-	3,30 - 2,0 m	4,4,1 t	2,22 t	-	$CDCl_3$
76b.	1,29 t	4,22 q	2,48 s	3,12 s	-	3,30 - 2,0 m	4,67 t	-	7,90-7,26m (5 Hs)	$CDCl_3$

Da das Spin-System der vier aliphatischen Protonen zwischen 2,0 - 3,3 ppm nicht deutlich entschlüsselt werden kann, ist die Struktur unklar. Desgleichen findet man im ^{1}H-NMR-Spektrum 76a (Abb. 24) deutlich eine große Kopplungskonstante von 19 Hz, die nur den geminal koppelnden Protonen am C_5-Atom bzw. C_7-Atom zugeordnet werden kann. Lediglich die Resonanz des Protons am C_8-Atom ist als sauberes Pseudo-Triplett, bei dem es sich, wie aus Einstrahlungsexperimenten hervorgeht, um ein Doppeldublett ($J_{äq} = J_{ax}$) handelt, erkennbar. In Tabelle 14 sind die ^{1}H-NMR-Daten von 72 und 76a-b aufgeführt.

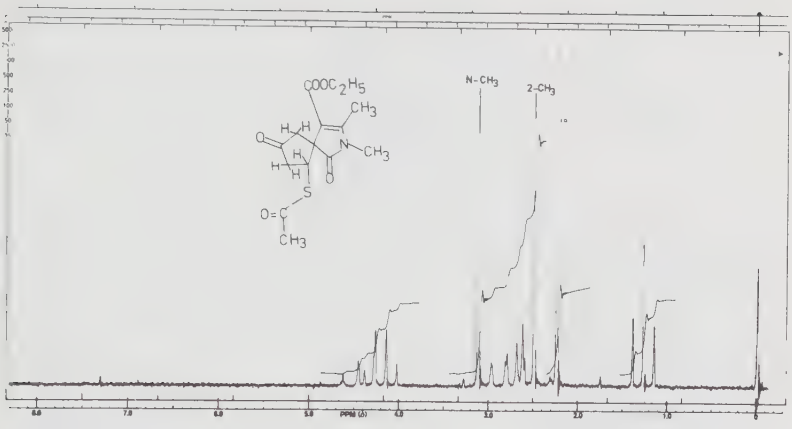


Abb. 24 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 76a in $CDCl_3$

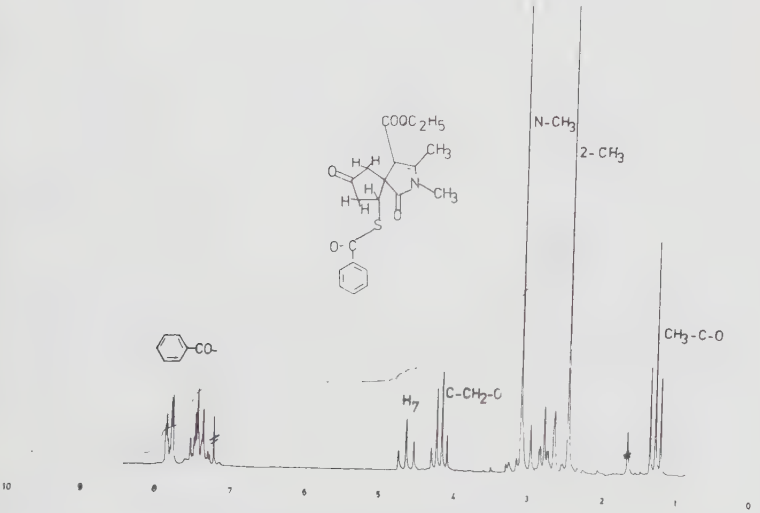


Abb. 25 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 76b in $CDCl_3$ (100 MHz) +)

+) Gemessen mit dem Gerät der Fa. Jeol; JNM-FX 100.

XIII.3.4. ^{13}C-NMR-Spektren

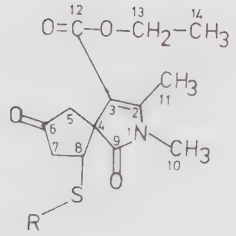
Den entscheidenden Hinweis für die Struktur geben schließlich die ^{13}C-NMR-Spektren der Verbindungen 72 bzw. 76a-b und 73 bzw. 75a-b mit den erfahrungsgemäß zu erwartenden Signalen (s. Tab. 15).

Für die zu bestimmende Struktur (72, 72A bzw. 72B) ist eine eindeutige Entscheidung zugunsten von 72 bzw. 72B an Hand der ^{13}C-NMR-Spektren der Verbindungen möglich, und zwar aufgrund der chemischen Verschiebungen und Multiplizitäten der cycloaliphatischen C-Atome.

1. Erwartungsgemäß sollte beim Vorliegen der Struktur 72A eines der sechs C-Atome des Cyclohexanringes ein Signal in Form eines Tripletts (-CH_2-Gruppe) ergeben, während die drei CH-Gruppen drei Dubletts ergeben sollten.

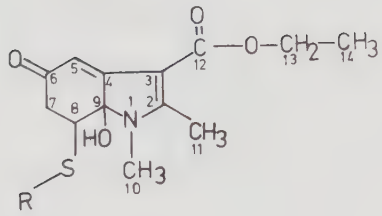
2. Wie nun aus dem Spektrum hervorgeht, treten jedoch Signale in Form von zwei Tripletts zwischen 48,0 - 49,5 ppm für zwei -CH_2-Gruppen, ein Singulett bei 57,2 ppm für das quartäre C_4-Atom sowie ein Dublett bei 50,2 ppm für C_8-Atom bei 72 bzw. C_7-Atom bei 72B auf (vergl. Tab. 15 und 16).

Aufgrund der Multiplizitäten ist die Struktur 72A nicht möglich, es kann sich demnach nur um die spiro-Struktur 72 bzw. 72B handeln. Auffällig sind die unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der beiden Carbonyl-C_6- und C_9-Atome, die nicht in Übereinstimmung mit der Struktur 72B (Bezifferung s.S. 81) stehen. Dieser Befund spricht eher für die Struktur 72, wie bei der Röntgenstrukturanalyse bestätigt wurde (s. Kap. XIII.3.5., Seite 89).



	72 R =			76a R = $\overset{8}{CH_3}-\overset{7}{CO}-$		76b R =		
C-Atom	δ	M	J	δ	M	δ	M	J
2	156,7	s/m		155,8	s/m	156,0	s	
3	110,9	s/m		110,5	s/m	110,8	s/m	
4	57,2	s		55,1	s	55,5	s	
5	49,5	t	148	48,0	t	48,2	t	170
6	211,7	s/m		212,3	s/m	212,3	s/m	
7	44,1	t	150	44,0	t	44,1	t	145
8	50,2	d	148	46,1	d	46,3	d	159
9	180,2	s/m		179,4	s/m	179,6	s/m	
10	26,5	q	130	26,8	q	26,9	q	128
11	14,5	q	130	14,1	q	14,2	q	128
12	164,9	s/m		163,5	s/m	163,6	s/m	
13	60,2	t	150	60,1	t	60,2	t/q	168
14	12,9	q/q	128	12,5	q/q	12,6	q	130
1'	115,3	s				128,6	s	
2'	150,7	t	10			133,7	t	164
3'	115,6	t	170			127,3	d	160
4'	130,7	d	168			136,2	d	163
5'	118,2	d	170			127,3	d	160
6'	137,6	d	168			133,7	d	164
7'				194,3	s	190,5	s	
8'				30,2	q			

Tab. 15 : ^{13}C-NMR-Daten von 72 (Aceton-d_6), 76a ($CDCl_3$) und 76b ($CDCl_3$).



	73 . R =			75a R =		75b R =		
C-Atom	δ	M	J	δ	M	δ	M	J
2	165,4	s		165,5	s/m	165	s	
3	98,1	s/m		97,4	s/m	97,6	s/m	
4	159,8	s		159,8	s	159,9	s	
5	113,3	d	167	112,8	t	113,0	d	150
6	194,4	s/q		195,8	s/m	196,0	s/q	
7	39,7	t/m	140	39,7	t/m	40,0	t/m	148
8	49,4	d	148	45,0	d	45,1	d	164
9	92,7	s/m		90,5	s/m	90,8	s/m	
10	28,5	q	128	27,4	q	27,6	q	127
11	14,8	q	128	14,3	q	14,4	q	127
12	171,9	s/m		171,4	s/m	171,5	s/m	
13	59,4	t/q	150	59,7	t	59,8	t/q	174
14	13,9	q	130	13,8	q/q	13,9	q	130
1′	115,0	s				128,9	s	
2′	150,2	t	8			133,9	t	160
3′	115,3	t	169			127,3	d	159
4′	130,7	d	170			136,3	d	160
5′	117,5	d	165			127,3	d	159
6′	136,6	d	170			133,9	d	160
7′				193,5	s	189,4	s	
8′				30,6	q			

Tab. 16 : ^{13}C-NMR-Daten von 73 (in Aceton-d_6); 75a (in $CDCl_3$) und 75b (in $CDCl_3$).

XIII.3.5. Röntgenstrukturanalyse [+)]

Eine Bestätigung der in den Kapiteln XIII.3.3. und XIII.3.4. aufgeführten Ergebnisse und Überlegungen zu der umstrittenen Struktur sollte durch eine Röntgenstrukturanalyse erbracht werden (Abb. 26).

Die Struktur wurde auf der Basis von 2116 Reflexen, gemessen auf einem automatischen Einkristalldifraktometer (CAD 4, Enraf/Nonius) mit direkten Methoden bestimmt und vorläufig ohne Berücksichtigung der H-Atome auf R = 0,0915 verfeinert [++)]. Die Substanz kristallisiert triklin (Raumgruppe $P\bar{1}$) mit den Gitterkonstanten:

a =	733,9 pm	α =	72,26 °	
b =	983,2 pm	β =	75,32 °	Z = 2
c =	1387,0 pm	γ =	87,39 °	

Die Rechnungen wurden mit den Programmen MULTAN und SHELX an der TR 440 des Rechenzentrums der Universität - Marburg durchgeführt.

In Abbildung 26 und in der aufgezeichneten Abbildung 27 sind die Abstände (in Å) und die Winkel (in Grad) einiger wichtiger Atome wiedergegeben; in den Kreisen bzw. neben den Schwingungsellipsoiden stehen die verwendeten Atomnumerierungen.

+) Wir danken Herrn Dr. W. Massa aus dem Fachbereich Chemie - Zentrale Röntgenabteilung - für die Auflösung der Struktur.

++) Die Ergebnisse der Verfeinerung der Strukturbestimmung werden zu einem späteren Zeitpunkt veröffentlicht.

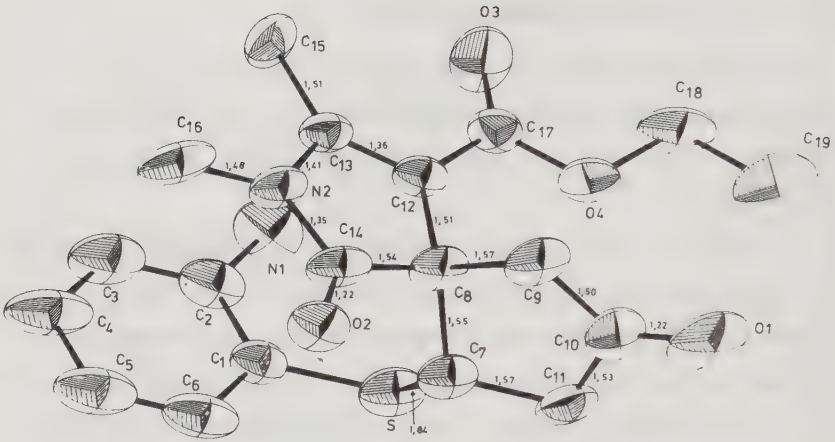
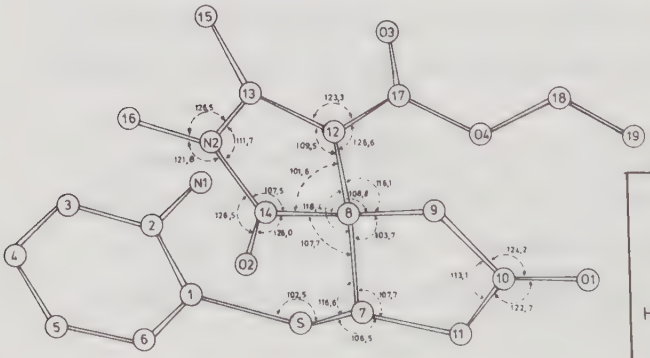


Abb. 26 : Röntgenstruktur von 72 mit Abstände in Å

Gezeichnet sind die 50%-Wahrscheinlichkeits-Schwingungsellipsoide.



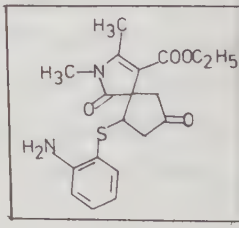


Abb. 27 : Aufgezeichnete Röntgenstruktur von 72 mit Winkel in Grad.

XIII.3.6. Massenspektren

Die Massenspektren der Verbindungen 72, 73, 75a-b und 76a-b zeigen eine Ähnlichkeit in der Fragmentierung. In allen Spektren ist zunächst ein Verlust des Thioacyl-Restes zu beobachten unter Bildung eines gemeinsamen Bruchstückes m/e 249 bzw. 250, dessen Fragmentierung anschließend in mehreren Richtungen verläuft. Die Spektren unterscheiden sich nur in der Intensität einzelner Signale: so zeigt zum Beispiel die Verbindung 76b eine wesentlich kleinere Intensität von M^+ im Vergleich zu anderen (s. Schema 16). Als Basispeak tritt bei der Verbindung 72 bzw. 73 m/e 136 auf, bei 75a bzw. 76a m/e 195, sowie bei der Verbindung 75b bzw. 76b m/e 105, der als Bruchstück einer intermediär auftre-

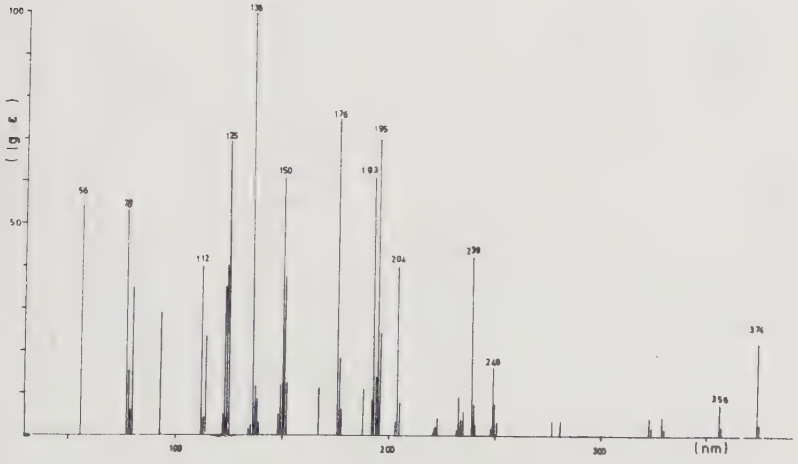
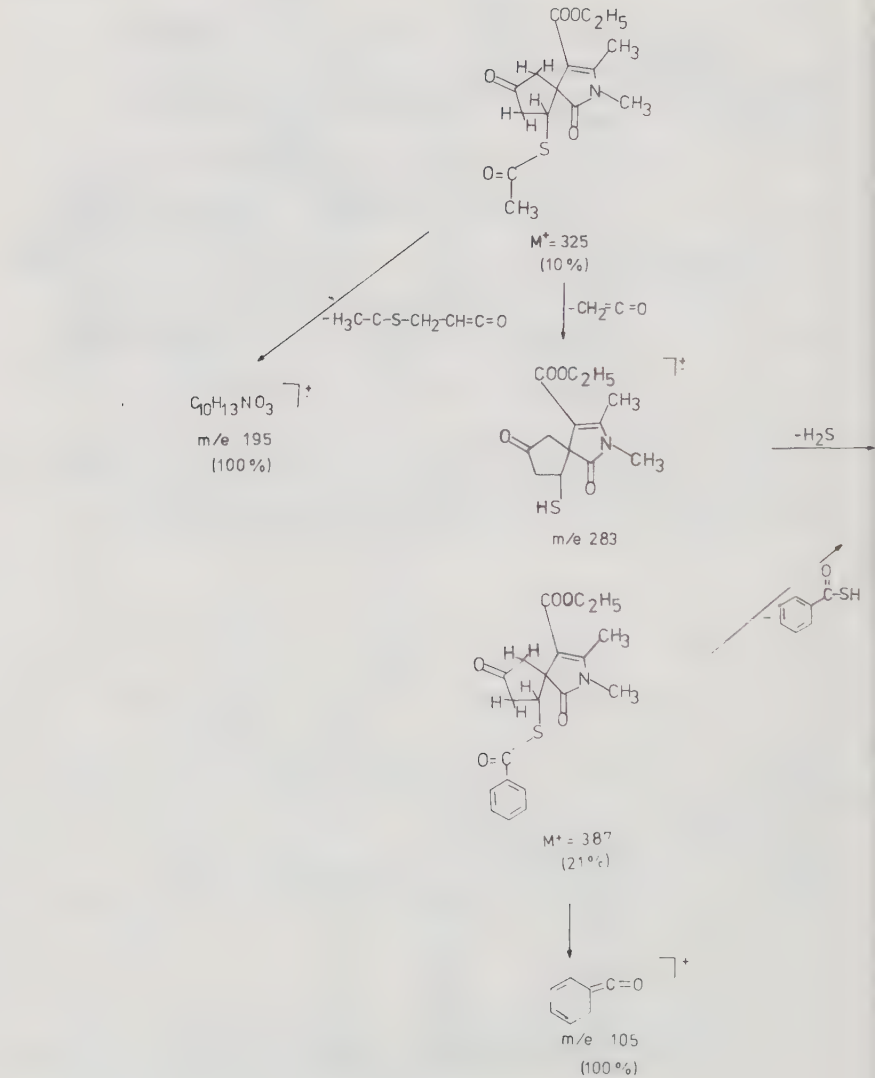
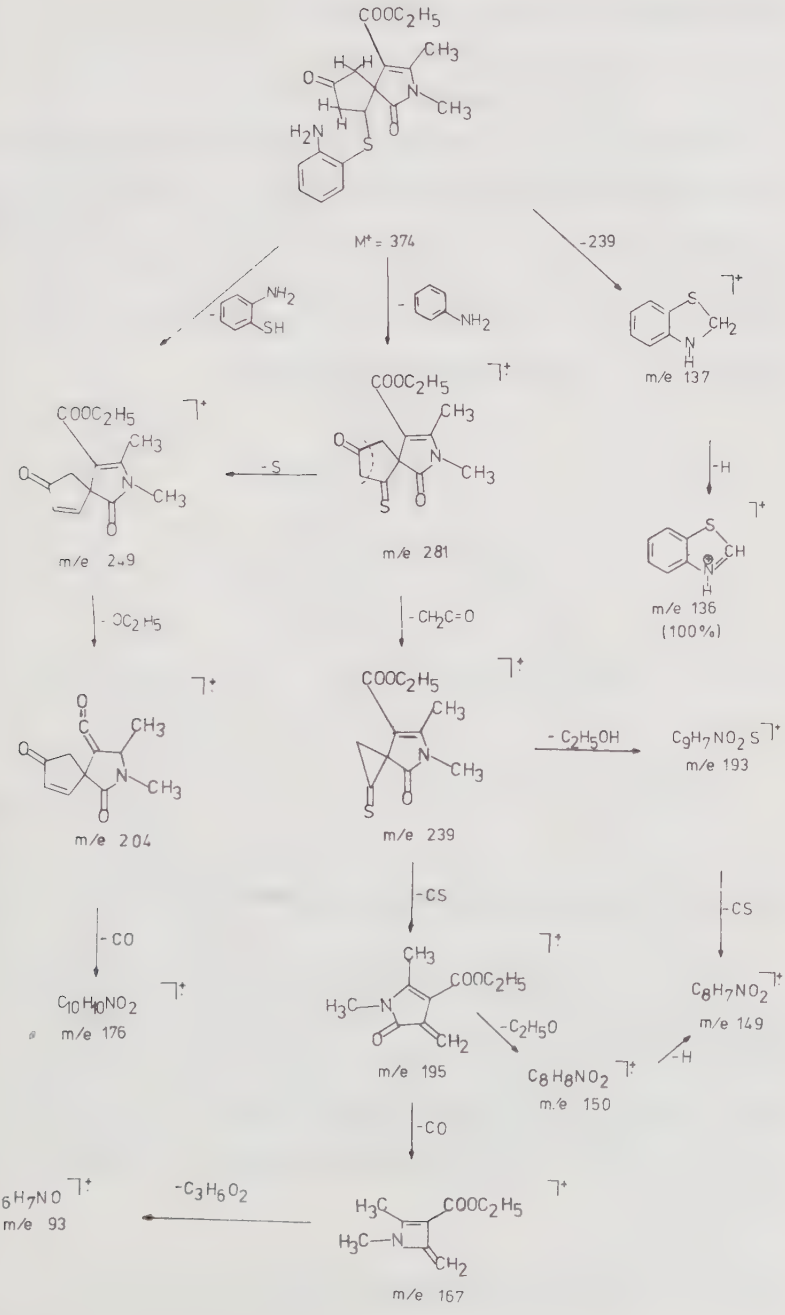


Abb. 28 : Massenspektrum von 72

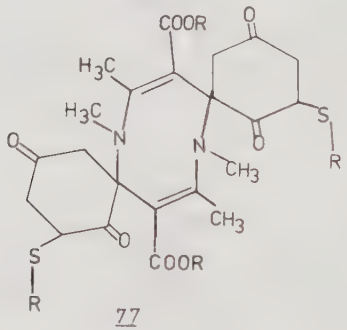
Schema 16


COOC2H5
CH3
N
CH3
S
O=C
CH3
M+ = 325
(10 %)
-H3C-C-S-CH2-CH=C=O
-CH2=C=O
C10H13NO3
m/e 195
(100 %)
HS
m/e 283
-H2S
C-SH
M+ = 387
(21 %)
C=O
m/e 105
(100 %)


M+ = 374
-239
m/e 137
m/e 281
m/e 249
m/e 204
m/e 239
m/e 136
(100%)
m/e 193
m/e 176
m/e 195
m/e 149
m/e 150
m/e 167
m/e 93
-S
-H
-CS
-CO
-C2H5OH
-C3H6O2

tenden Bildung des Benzoylions charakterisiert werden kann [71]. Der weitere Abbau ist aus dem Schema 16 und der Abbildung des Massenspektrums von 72 ersichtlich (Abb. 28).

Zum Schluß ist ein Verdacht auf eine dimere Struktur vom Typ 77 ausgeschlossen worden, da bei der Feldionen-Desorptions-Untersuchung ein Molekülion für eine monomere Struktur festgestellt wurde. Auch die osmometrische Molekulargewichtsbestimmung, die ein Mol-Gewicht von 319 ergab, stimmt mit der angenommenen monomeren Struktur 72 überein.



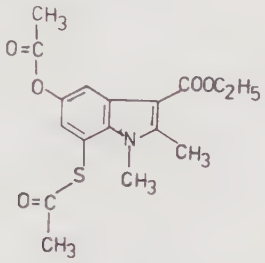
77

XIII.4. Umsetzung mit N-Acetyl-L-cystein 78 +)

Analog zur Darstellung von 73 bzw. 75 versuchte ich, das Carbinolamin 18 mit N-Acetyl-L-cystein 78 umzusetzen. Der Ansatz zeigt ein ähnliches Reaktionsverhalten wie bei den anderen Mercapto-Verbindungen. Leider konnte man aus dem gebildeten gelben gelartigen Rückstand keine reinen Kristalle gewinnen.

+) Käufliche Substanz von Firma E. Merck - Darmstadt.

Nach der Behandlung des Produktes mit Säure/Wasser konnte ich die gelbe Substanz in einen farblosen Kristallbrei überführen. Nach erfolglosen Umkristallisationsversuchen wurde die Acetylierung des Reaktionsproduktes in Angriff genommen. Nach der Aufarbeitung konnte dann die Verbindung 81 in geringer Ausbeute gefaßt werden.

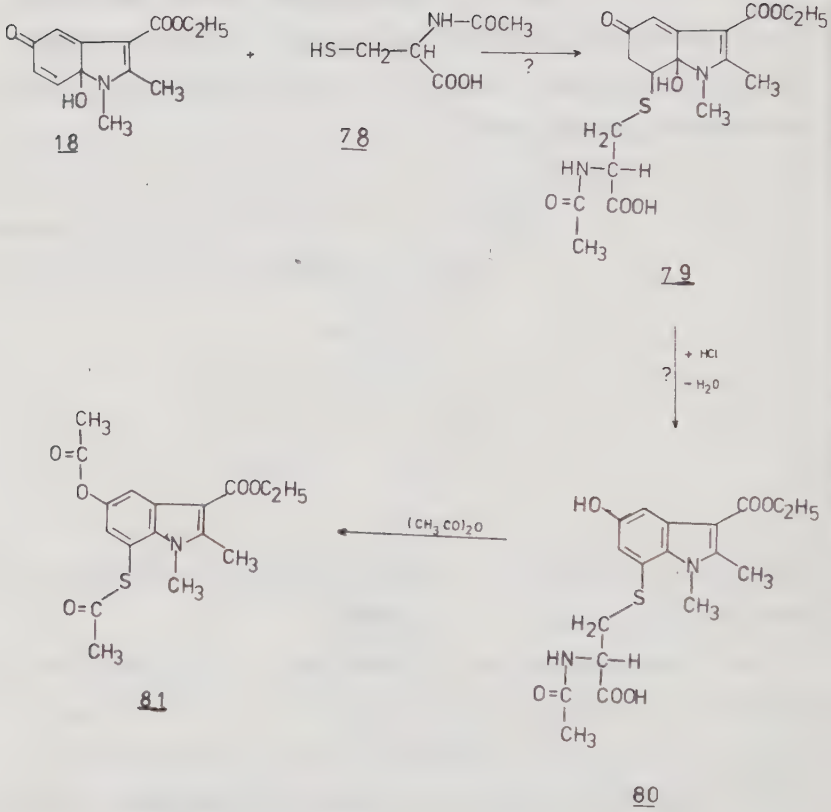


81

Vermutlich hatte Cystein in Analogie zu den anderen SH-aciden-Verbindungen reagiert (s. Schema 17).

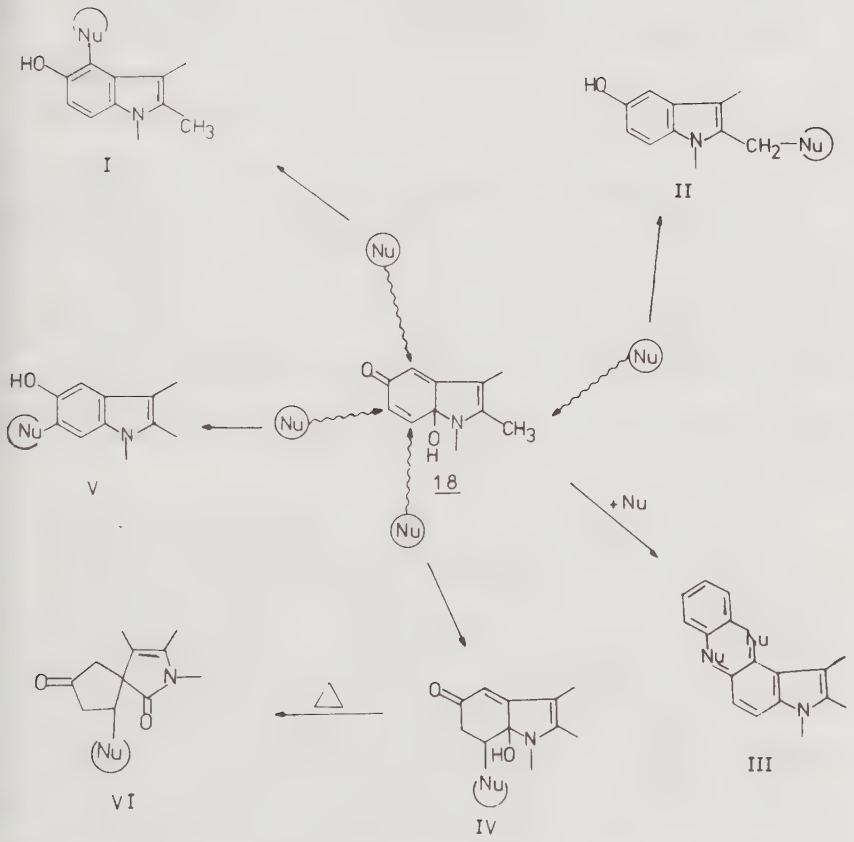
Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 81 zeigt für die meta-ständigen Protonen am Benzolring zwei Dubletts bei 8,1 und 7,1 ppm ($J_{H_4-H_6}$ = 2 Hz). Zwei Singuletts für die beiden Acetoxymethyl-Gruppen erscheinen bei 2,4 und 2,35 ppm; zwei weitere Singuletts für die N-CH_3- bzw. 2-CH_3-Gruppe bei 4,0 und 2,8 ppm und die Protonen des Ethylesters findet man bei 4,4 ppm als Quartett und bei 1,42 ppm als Triplett. Das Infrarotspektrum zeigt scharfe C=O-Absorptionen bei 1750, 1710 und 1690 cm^{-1} und intensive Banden im Bereich von 1250 - 1200 cm^{-1} sowie 1150 - 1000 cm^{-1}.

Schema 17



Die Elementaranalysen und das Massenspektrum von 81 stimmen mit der Summenformel $C_{17}H_{19}NO_5S$ überein, ebenso die Fragmentierung, die unter zweimaliger Abspaltung von Keten, sowie Ethanol verläuft.

Schema 18


Nu
HO
CH3
I
HO
CH2—Nu
II
Nu
Nu
Nu
Nu
HO
Nu
V
O
OH
N
CH3
18
+Nu
Nu
Nu
III
O
N
O
Nu
VI
△
O
HO
N
Nu
IV

XIV. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über die Reaktivität des 7a-Hydroxy-5-oxo-1,2-dimethyl-5,7a-dihydro-indol-3-carbonsäureethylesters 18 mit einfachen bzw. bifunktionellen Nukleophilen berichtet. Zum Teil entstehen durch Ringschluß-Reaktion mehrfach kondensierte Heterocyclen (z.B. III).

Es konnte nachgewiesen werden, daß die als Nebenprodukt der Nenitzescu-Reaktion schon früher gefundenen Pyrrolo[2,3-f]-indole nicht aus dem Carbinolamin 18, sondern aus der entsprechend ringoffenen Form -(1,4-Benzochinon-2-yl)-ß-methylamino-crotonsäureester-Derivat 6 durch Anlagerung von Enamin unter Ringschluß entstehen. Die Addition von Enaminen an 18 führt dagegen zu Reaktionsprodukten vom Typ IV.

Durch Umsetzung von 18 mit verschiedenen nukleophilen Partnern werden je nach Reaktionsbedingungen unterschiedliche Verbindungen (z.B. I - VI) dargestellt (Schema 18). Es wurde ein neues Verfahren zur Darstellung von halogensubstituierten Indolen (I bzw. V) durch Umsetzung von 18 mit Chlorwasserstoff bzw. Säurechloriden gefunden. Durch Verwendung von Pyridin als Lösungsmittel bei dieser Reaktion, das als Konkurrenz-Nukleophil reagiert, gelingt die Einführung des Pyridinrings in der 4-Stellung des Indols. Zu einem in 4- bzw. 6-Stellung substituierten Indol vom Typ I bzw. V gelangt man auch durch Anlagerung von Phenol-Derivaten als Nukleophil.

7a-Hydroxy-5-oxo-1,2-dimethyl-5,7a-dihydro-indol-3-carbonsäureethylester 18 reagiert mit verschiedenen basischen Reaktionspartnern, wie sekundären Aminen überraschenderweise nicht unter Angriff des chinoiden Ringsystems, sondern zu Indol-2-yl-methyl-Derivaten (II).

Versuche der Umsetzung des Carbinolamins 18 mit SH-aciden-Verbindungen liefern unter Erhalt der Carbinolamin-Struktur Reaktionsprodukte vom Typ IV, die auch bei der Reaktion mit Enaminen erhalten werden. Die schwefelhaltigen Additionsprodukte vom Typ IV lassen sich durch Erhitzen umlagern. Hierbei entstehen im Gegensatz zu einer früheren Annahme keine Indol-Derivate, sondern Spiro-Verbindungen vom Typ VI, wie an Hand der ^{13}C-NMR-spektroskopischen Untersuchung festgestellt wurde.

Es konnte gezeigt werden, daß das Produkt 18 eine allgemeine Schlüsselverbindung bei der Umsetzung von Benzochinon mit Enaminen zu Indol-Derivaten ist. Wie aus den im Rahmen dieser Arbeit gemachten Beobachtungen hervorgeht, tritt der oxidierende Charakter des Carbinolamins vom Typ 18 unter Bildung des entsprechenden 5-Hydroxy-indols 3 häufig auf. So verläuft zum Beispiel die Umsetzung mit Benzaldehyd zunächst unter Oxidation zu Benzoesäure, die dann an 18 addiert wird.

Die Umsetzung mit enolisierbaren CH-aciden-Verbindungen führt offenbar zunächst unter Addition der Enol-Form in 4-Stellung zu Verbindungen vom Typ I, wie die Reaktions-

folgeprodukte der Umsetzung mit Acetessigester und Trifluor-acetylaceton zeigen.

Die Reaktion mit Benzoylessigester gelingt in geringer Ausbeute unter gleichzeitiger Cyclisierung zum 6-Phenyl-1,5-dihydro-furano-[2,3-f]indol-3,7-dicarbonsäureethylester 53. Die Verwendung der starken basischen Carbanionen von CH-aciden Verbindungen ergibt dagegen wiederum Verbindungen vom Typ der Indolylmethyl-Derivate II.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Heiztischmikroskop 350 der Fa. Leitz bestimmt und sind unkorrigiert angegeben.

Die IR-Spektren in KBr wurden mit dem Spektrophotometer 257 der Fa. Perkin-Elmer aufgenommen. Es werden jeweils die charakteristischen Banden in der Einheit cm^{-1} angegeben. Ihre Intensität wird durch die Abkürzungen: s (stark), m (mittel) und w (schwach) wiedergegeben.

Für die Aufnahme der ^{1}H-NMR-Spektren standen die Kernresonanzspektrometer T 60, A-60-A und XL-100 der Fa. Varian zur Verfügung (sofern nicht anders angegeben). Die Verschiebungswerte in ppm beziehen sich auf die δ -Skala (Tetramethylsilan als innerer Standard). Bei der Charakterisierung der Signale sind folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett von Dubletts, t = Triplett, q = Quartett und m = Multiplett.

Die ^{13}C-NMR-Spektren wurden mit dem Gerät XL-100 der Fa. Varian angefertigt.

Die Massenspektren wurden mit den Geräten Atlas CH-7 und Varian-MAT 111 bei 70 eV durchgeführt.

Die Elementaranalysen wurden mit dem CHN-Autoanalyser der Fa. Hewlett-Packard vorgenommen.

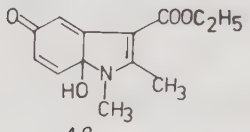
Abkürzungen: DMSO = Dimethylsulfoxid
DC = Dünnschichtchromatographie
dc = dünnschichtchromatographisch

Lösungsmittel für die DC: I = Benzol : Ethanol 90 : 10;
II = $CHCl_3$: CH_2Cl_2 : Ethylacetat 85 : 10 : 5 ($CHCl_3$ enthält 1%iges Ethanol).
DC auf DC-Alufolien, Merck, Kieselgel 60 F 254.

Bei der osmometrischen Bestimmung wurde die Substanz in Benzol gelöst und mit Dampfdruck-Osmometer der Fa. Knauer bei 37 °C durchgeführt.

IR- und NMR-Daten, die im experimentellen Teil nicht aufgeführt sind, befinden sich im theoretischen Teil in Tabellen bzw. Abbildungen.

7a-Hydroxy-1,2-dimethyl-5-oxo-5,7a-dihydro-indol-3-carbonsäureethylester 18



18

Die Darstellung erfolgt nach der Methode von Grinev, Ermakova und Terent'ev [15a], die von mir modifiziert worden ist.

27,0 g (0,25 Mol) p-Benzochinon 1 werden in 250 ml Dichlorethan unter Rühren gelöst. Man läßt bei Raumtemperatur 107 g (0,75 Mol) N-methyl-ß-aminocrotonsäureethylester 2 (R = C_2H_5, R' = R'' = CH_3) unter weiterem Rühren im Verlauf einer Stunde zutropfen. Die Reaktionsmischung wird dunkel, es scheidet sich ein Niederschlag ab, der gegen Ende der Reaktion blaßgelb wird. Der Ansatz bleibt unter weiterem Rühren über Nacht stehen. Der Niederschlag wird abgenutscht und mit Ether nachgewaschen, bis die Substanz farblos geworden ist - Rohprodukt 45 g.

Die entstandene Substanz wird zweimal mit heißem Aceton behandelt; der unlösliche Rückstand ergibt 1,2-Dimethyl-3-carbethoxy-5-hydroxy-indol 3 als Hauptprodukt.

Die Acetonlösung wird kalt i. Vak. zum Trocknen abgezogen. Die erhaltene Substanz besteht aus einem Gemisch von 3 und N-Methyl-α-(2,6-dihydroxyphenyl)-ß-aminocrotonsäureethylester 5.

In einem 1l-Rundkolben wird das erhaltene Gemisch in 600 ml Ether suspendiert und mit 10 g Silberoxid eine Stunde bei Raumtemperatur unter Rühren oxidiert. Die violette Lösung filtriert man ab und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. bei Raumtemperatur.

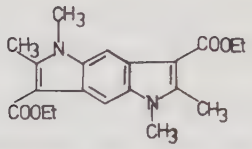
Der dunkelviolette Kristallbrei von α-(1,4-Benzochinon-2-yl)-ß-methylaminocrotonsäureethylester 6 wird mit wenig Methanol p.a. behandelt, abgenutscht und mit Methanol nachgewaschen. Das rote Produkt wird zweimal mit je 100 ml Benzol bis zum Sieden erhitzt, und die unlösliche rote Substanz ergibt 18 und wird aus Dioxan umkristallisiert.

Ausbeute: ca. 7 - 9 g (11 - 15 % d.Th.) +)

Schmp. : 156 - 157 °C

+) berechnet auf Chinon 1

1,2,5,6-Tetramethyl-1,5-dihydro-pyrrolo[2,3-f]-indol-3,7-dicarbonsäurediethylester 19



19

Methode (a)

1,5 g (0,006 Mol) Hydrochinon-Derivat 5 werden in 50 ml Benzol suspendiert und mit 5,0 g Silberoxid versetzt. Nach einstündigem Stehen unter gelegentlichem Schütteln wird das Silberoxid abfiltriert. Zu der violett gefärbten Lösung gibt man 3,0 g (0,02 Mol) Enamin 2 und läßt bei Raumtemperatur eine Stunde rühren. Das Lösungsmittel wird danach am Rotavapor entfernt. Den Rückstand nimmt man mit Alkohol auf und stellt ihn im Kühlschrank ab. Die gebildeten Kristalle werden aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 200 mg (13 % d.Th.)

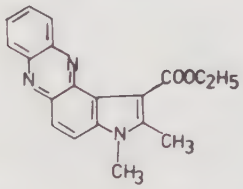
Schmp. : 287 °C

Mischschmp. mit authentischem Material [34, 72]: 286 °C

Methode (b)

50 ml der bei der Darstellung von 18 (s.S. 107) entstandenen violetten Etherlösung werden abgenommen und 3,0 g Enamin 2 zugegeben. Es scheidet sich eine rotglänzende Verbindung 18 ab. Nach dem Abdampfen der Etherlösung versetzt man den Rückstand mit Essigsäureethylester, und nach längerer Zeit erhält man 19 (Ausbeute 10 % d. Th.).

2,3-Dimethyl-3H-pyrrolo[3,2-a]phenazin-1-carbonsäureethylester 31



31

1,3 g (0,005 Mol) Carbinolamin 18 und 0,5 g (0,005 Mol) o-Phenylendiamin 26 werden in 100 ml Essigsäure bei Raumtemperatur vier Tage gerührt. Der abgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt und mit wenig Essigsäure nachgewaschen. Das Produkt wird in Toluol zum Sieden gebracht. Der unlösliche Rückstand ergibt ca. 100 mg 5,5'-Dihydroxy-1,1':2,2'-tetramethyl-4,6'-diindol-3,3'-dicarbonsäure-diethylester 28.

Die Essigsäuremutterlauge wird abgezogen, und dem Rückstand gibt man die Toluollösung von oben zu; man saugt den Niederschlag ab und wäscht mit Toluol nach. Das Rohprodukt ergibt 600 mg und wird wiederum mit Toluol zum Sieden gebracht. Den unlöslichen Rückstand kristallisiert man aus Dioxan um. Die in einer Ausbeute von 500 mg erhaltene Substanz wird als 5,5'-Dihydroxy-1,1':2,2'-tetramethyl-4,4'-diindol-3,3'-dicarbonsäure-diethylester 29 identifiziert [72].

Die Toluolmutterlauge, die 31 enthält, wird abgezogen und der Rückstand mit Isopropanol zur Kristallisation gebracht. Zur Analyse wird zweimal aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 200 mg (10 % d.Th.)

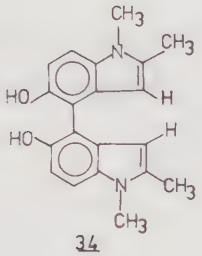
Schmp. : 179 - 180 °C

$C_{19}H_{17}N_3O_2$ MG.: 319,4

Ber.:	C 71,46	H 5,37	N 13,16
Gef.:	C 70,98	H 5,42	N 12,93

IR (KBr): 1710 cm^{-1} (C=O); 1620 und 1590 cm^{-1}

5,5'-Dihydroxy-1,1',2,2'-tetramethyl-4,4'-diindol 34



34

1,2 g (0,003 Mol) des 4,4'-dimerisierten Indols 29 werden mit PPA (10,0 g P_2O_5 und 6 ml H_3PO_4) versetzt. Es entsteht eine heftige exotherme Reaktion. Die Mischung färbt sich sofort orange. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen. Man filtriert den Rückstand ab und wäscht mehrmals mit viel Wasser. Die Mutterlauge wird mit ca. 2 l Wasser verdünnt und über Nacht stehengelassen. Der gebildete Niederschlag wird abgenutscht und mehrmals mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 560 mg (93 % d.Th.)

Schmp. : 225 °C

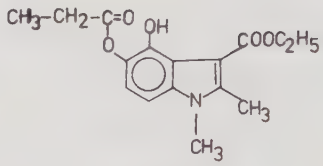
$C_{10}H_{20}N_2O_2$ MG.: 200,3

IR : 1590 und 1550 cm^{-1}, 3520, 3200 cm^{-1} (OH)

^{1}H-NMR : H_6: 7,20 ppm (d); H_7: 6,80 ppm (d); N-CH_3: 3,05 ppm (s); 2-CH_3: 2,30 ppm s; H_3: 5,60 ppm s (2 H)

DC : Rf-Wert 0,54 (Benzol/Ethylalkohol 90 : 10)

1,2-Dimethyl-4-hydroxy-5-propionyloxy-indol-3-carbonsäure-ethylester 41



41

In einer Mischung von 1:1 Milliliterverhältnis aus Dioxan/ Propionsäure werden 1,0 g (0,004 Mol) Carbinolamin 18 und 2,0 g (0,008 Mol) N-(p-Nitroanilino)-ß-aminocrotonsäure-ethylester 40 bei mäßigem Erwärmen unter Rühren gelöst. Nach kurzer Zeit tritt eine Farbänderung ein. Man kühlt den Ansatz ab und läßt über Nacht stehen. Es fällt langsam braunwürfelige Kristalle aus. Das erhaltene Produkt wird mit Ethanol umkristallisiert. Kristallform: farblose Substanz.

Ausbeute: 600 mg (49 % d.Th.)

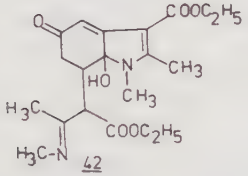
Schmp. : 190 °C

$C_{16}H_{19}N\,O_5$ MG.: 305,3

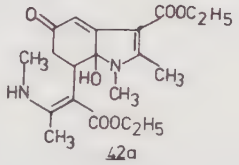
Ber.:	C 62,94	H 6,27	N 4,59
Gef.:	C 62,73	H 6,50	N 4,50

1,2-Dimethyl-5-oxo-7-(1'-carbethoxy-2'-methylimino-1-propyl)-7a-hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydro-indol-3-carbonsäureethylester 42

1,2-Dimethyl-5-oxo-7-(1-carbethoxy-2-methylamino-1-propen-1-yl)-7a-hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydro-indol-3-carbonsäureethylester 42a



42



42a

1,5 g (0,006 Mol) Carbinolamin 18 und 3,0 g (0,02 Mol) N-Methyl-ß-aminocrotonsäureethylester 2 werden mit 20 ml Toluol versetzt. Die Mischung wird bei 80 - 90 °C am Rückfluß unter Rühren erwärmt und gelöst. Man läßt über Nacht ohne Erwärmen weiterrühren. Der sich gebildete gelbe Niederschlag wird abgenutscht. Durch fraktionierte Kristallisation erhält man 42 und 42a in gelber Kristall- und Pulverform.

Gesamtausbeute: 1,5 g (64 % d.Th.)

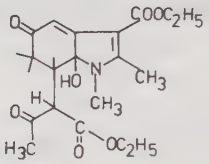
Schmp. : Kristalle 159°C (42)

Pulver 149 - 150°C 42a

$C_{20}H_{28}N_2O_6$ MG.: 392,5

Ber.:	C 61,21	H 7,19	N 7,13	
Gef.:	C 61,06	H 7,34	N 6,96	(42)
	C 61,08	H 7,36	N 7,12	(42a)

1,2-Dimethyl-5-oxo-7-(1'-carbethoxy-2'-oxo-1-propyl)-7a-hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydro-indol-3-carbonsäureethylester 43



43

In ein Chromatographierohr von ca. 50 cm Länge mit einem Durchmesser von 3 - 4 cm, das mit einer G3-Fritte und einem Hahn versehen ist, werden 200 ml Fließmittel (Benzol/Ethylalkohol - 90 : 10) gefüllt. Man läßt Kieselgel-60-Korngröße 0,04 - 0,063 mm - (230 - 400 mesh ASTM- Firma Merck Art. 9385) in dünnem Strahl absetzen; eingeschlossene Luftblasen werden durch Umrühren mit einem Glasstab entfernt. Das über der Säule stehende Fließmittel läßt man ablaufen und wäscht die Säule mit weiteren 30 ml Fließmittel. Ist das Fließmittel fast ganz abgelaufen, wird der Hahn verschlossen und die gelösten 0,9 g (0,002 Mol) 42/42a in Benzol/Ethanol - 90 : 10 - auf die Säule gegeben.

Portionsweise wird mit je 20 - 30 ml Fließmittel eluiert, wobei dieses Fließmittel erst auf die Säule gebracht wird, wenn das vorhergehende fast völlig eingezogen ist. Sobald die ersten paar gelben Tropfen abgetropft sind, wird der

Auffangkolben gewechselt. Der Vorgang läuft weiter, bis die erste gelbe Zone auf dem Kieselgel in der Säule total eluiert ist.

Das Eluat wird im Vakuum mit niedriger Temperatur eingedampft und der Rückstand aus Essigsäureethylester umkristallisiert.

Zitronengelbe Kristalle

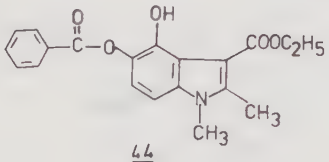
Ausbeute: 0,6 g (70 % d.Th.)

Schmp. : 130 °C

$C_{19}H_{24}O_4N$ MG.: 379,4

Ber. :	C 60,15	H 6,64	N 3,69
Gef. :	C 59,85	H 6,61	N 3,49

5-Benzoyl-4-hydroxy-1,2-dimethyl-indol-3-carbonsäure-ethylester 44



44

In 200 ml THF (pa) werden 0,4 g (0,0016 Mol) Carbinolamin und 3,0 ml frisch destillierter Benzaldehyd für 2 Stunden

erhitzt. Beim Abziehen am Rotavapor bildet sich ein Kristallbrei, der mit Isopropylalkohol umkristallisiert wird. Ausbeute 250 mg, Schmp. 228 °C. Bei der Umkristallisation aus Benzol steigt der Schmelzpunkt auf 230 °C.

Ausbeute: 216 mg (38 % d.Th.)

$C_{20}H_{19}NO_5$ MG.: 353,38

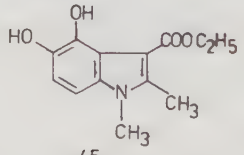
Ber. : C 67,98 H 5,42 N 3,96

Gef. : C 67,74 H 5,39 N 3,81

IR (KBr): 3200 - 2700 (OH); 1745 (C_6H_5-C(=O)-); 1655 (C=O Ester) cm^{-1}

^{1}H-NMR : 1,40 t (CH_3-C-O); 2,65 s (2-CH_3); 3,60 s (N-CH_3); 4,40 q (C-CH_2-O); 6,8 q (H_6 u. H_7); 7,50 m (3 H arom.); 8,20 m (2 H arom.); 11,75 s (OH)

4,5-Dihydroxy-1,2-dimethyl-indol-3-carbonsäureethylester 45



45

In 20 ml Acetessigsäureethylester werden 1,0 g (0,004 Mol) Carbinolamin unter Rückfluß ca. 30 Minuten bis zum Lösen

erhitzt. Der überschüssige Acetessigester wird am Feinvakuum entfernt. Der verbleibende dunkle, ölige Rückstand wird mit Toluol versetzt und im Kühlschrank abgestellt. Nach einiger Zeit nutscht man die gebildeten Kristalle ab. Ausbeute: 600 mg. (aus Toluol) 60 % d.Th..

Die Toluolmutterlauge wird i. Vak. abgezogen, mit Ethylalkohol versetzt, abgesaugt, mit Toluol und anschließend mit Petrolether nachgewaschen.

Ausbeute: 300 mg (aus Ethylalkohol)

Gesamtausbeute: 0,9 g (90 % d.Th.)

Schmp. : 185 °C (Lit. [41]: 186 °C)

$C_{13}H_{15}NO_4$ MG.: 249,3

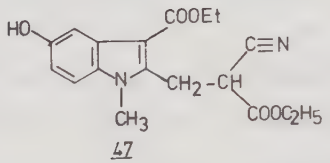
Ber.: C 62,63 H 6,06 N 5,62

Gef.: C 62,32 H 6,25 N 5,56

IR : 1620: CO (Ester); 3480, 2900 cm^{-1} (OH)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 3,48 s ($N-CH_3$); 2,53 s ($2-CH_3$);
1,40 t (CH_3-C-O); 4,40 q ($C-CH_2-O$);
5,5 und 11,55 s (2 OH); 6,88 d (H_6)
J = 8 Hz; 6,58 d (H_7) J = ~ 8 Hz.

2(1-Methyl-3-carbethoxy-5-hydroxy-indol-2-yl-methyl)-2-cyano-essigsäureethylester 47



47

Zu einer Mischung von 5 ml Cyanessigester und 5 ml Diisopropylethylamin in 150 ml abs. Alkohol gibt man 0,5 g (0,002 Mol 18 zu. Das Gemisch zeigt einen kleinen Temperaturanstieg. Nach ca. 10 Minuten schlägt die Farbe nach braun, dann nach grün um. Die Mischung wird noch weitere zwei Stunden gerührt, dann kalt abgezogen. Der grüne, ölige Rückstand wird mit wenig Alkohol gelöst, mit Essigsäure/Wasser versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformphase wird mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Benzol zur Kristallisation gebracht.

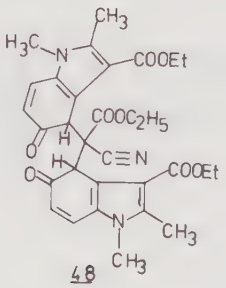
Ausbeute: 100 mg (15 % d.Th.)

Schmp. : 184 °C

$C_{18}H_{20}N_2O_5$ MG.: 344,4

Ber. :	C 62,78	H 5,85	N 8,13
Gef. :	C 62,49	H 5,95	N 7,94

2,2-[Bis(3-carbethoxy-4,5-dihydro-1,2-dimethyl-5-oxo-indol-4-yl)]-2-cyano-essigsäureethylester 48



48

0,5 g (0,002 Mol) Carbinolamin 18 werden unter kurzem Erwärmen gelöst. Bei mäßiger Temperatur von ca. 30 - 40 °C werden 5 ml Cyanessigester zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf dieser Temperatur gehalten, und man leitet Ammoniakgas über NaOH langsam ein, bis die Lösung braun wird (ca. 90 Minuten). Das Lösungsmittel wird danach i. Vak. entfernt. Den Rückstand nimmt man mit Chloroform auf, dann gibt man schwefelsäurehaltiges Wasser zu und extrahiert. Die Wasserphase wird bei Zugabe von Ammoniak blau; sie wurde nicht weiter untersucht. Die Chloroformphase wird eingedampft und mit Aceton versetzt. Die gebildete gelbe Substanz ergibt 48.

Ausbeute: 150 mg (13 % d.Th.)

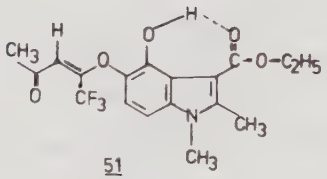
Kristallform: gelbes Pulver

Schmp. : 202 - 203 °C

$C_{31}H_{33}N_3O_8$ MG.: 575,6

Ber. :	C 64,69	H 5,78	N 7,30
Gef. :	C 65,11	H 5,54	N 6,98

4-Hydroxy-5-(1,1,1-trifluor-4-oxo-2-penten-2-yloxy)-1,2-dimethyl-indol-3-carbonsäureethylester 51



51

In 100 ml heißem Dioxan (p.a.) werden 2,5 g (0,01 Mol) Carbinolamin 18 und 5 ml 1,1,1-Trifluor-2,4-pentandion 50 gegeben. Die Reaktionsmischung wird gerührt, bis eine Farbänderung eingetreten ist. Nach dem Abdampfen wird mit Isopropylalkohol versetzt; unter Kratzen erhält man eine weiße Substanz, die bei 190 °C schmilzt. Nach der Umkristallisation zeigt die erhaltene kristalline Substanz einen scharfen Schmelzpunkt von 196 °C.

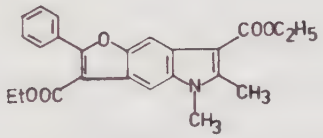
Ausbeute: 5 % d.Th. (aus Isopropylalkohol)

$C_{18}H_{18}NO_5F_3$ MG.: 385,34

Ber. :	C 56,11	H 4,71	N 3,63
Gef. :	C 56,22	H 4,79	N 3,36

IR (KBr): 1690 (C=O), 1640 - 1620, 2900 - 2700 (OH) cm^{-1}

6-Phenyl-1,5-dihydro-furano-[2,3-f]-indol-3,7-dicarbonsäureethylester 53



53

1,5 g wasserfreies $ZnCl_2$ werden in 100 ml absolutem Ethylalkohol unter Erwärmen und Rühren gelöst. Zu der heißen Lösung gibt man 4 ml Benzoylessigsäureethylester und 1,0 g (0,004 Mol) Carbinolamin 18 und bringt sie eine Stunde lang zum Sieden. Danach wird das Lösungsmittel am Rotavapor auf die Hälfte eingeengt. Nach dem Erkalten wird der entstandene Niederschlag abgenutscht. Das Produkt ergibt 4-4'-dimeres Indol in einer 27%igen Ausbeute.

(a) Die Mutterlauge wird abgedampft und mit Wasser aufgenommen. Nach dem Ansäuern mit Essigsäure wird mit Chloroform extrahiert und die organische Phase nach dem Trocknen über Calciumchlorid im Wasserstrahlvakuum destilliert. Der Rückstand wird mit wenig Ethanol/Wasser aufgenommen und im Kühlschrank durch Anreiben nach einigen Tagen zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 50 mg (3 % d.Th.)

(b) Die Mutterlauge wird abgedampft, der Rückstand mit Benzin aufgenommen und zum Sieden gebracht. Die gelbe Benzinlösung wird abgezogen und mit Ethanol/Wasser behandelt.

Ausbeute: 200 mg (12 % d.Th.)

Schmp. : 175 °C

$C_{24}H_{23}NO_5$ MG.: 405,5

Ber. : C 71,10 H 5,72 N 3,45

Gef. : C 70,79 H 5,76 N 3,39

IR (KBr): (OH fehlt); 1715, 1685 cm^{-1}

^{1}H-NMR (Aceton d_2) 100 MHz:

1,42 - 1,19 ppm (O-C-CH_3: 2 Tripletts);

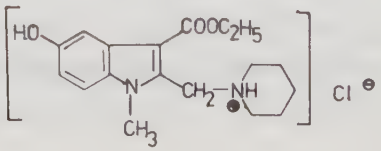
4,44 - 4,18 ppm (O-CH_2-C: 2 Quartetts);

3,86 ppm s (N-CH_3); 2,68 ppm s (2-CH_3);

7,50 ppm m : (für 5 H; 3 arom. H und H_4 u. H_7);

8,1 ppm m : (2 H des Phenylrests)

5-Hydroxy-N-(1-methyl-3-carbethoxy-2-indolyl-methyl) piperidinium-hydrochlorid (1) 54



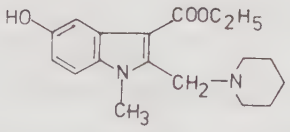
54

In 100 ml Dichlorethan werden 1,0 g (0,004 Mol) Carbinolamin, 20 ml Acetessigsäureethylester und 2 ml Piperidin versetzt und 3 Stunden gekocht. Man läßt die Reaktionsgefäße über Nacht im Kühlschrank stehen. Der weißflockige Niederschlag wird abgesaugt und mit Dichlorethan nachgewaschen. Das Rohprodukt beträgt 1,0 g einer Ausbeute von 71 %.
Schmp.: 217 - 220 °C. Aus Wasser umkristallisiert.
Ausbeute: 0,7 g (50 % d.Th.)
Schmp. : 244 °C (zer.)

$C_{18}H_{25}N_2O_3Cl$ MG.: 352,86

Ber. : Cl 10,05
Gef. : Cl 9,96

5-Hydroxy-1-methyl-2-piperidinomethyl-indol-3-carbonsäureethylester 57a



57a

Methode (a)

0,7 g (0,002 Mol) 54 werden mit 100 ml 10%igem $NaHCO_3$ versetzt und kräftig geschüttelt; man läßt den Niederschlag

sich absetzen, der danach abgenutscht und mehrmals mit Wasser gewaschen wird. Schmp.: 172 °C. Bei der Umkristallisation aus Toluol wird der Schmp. auf 187 °C erhöht.

Ausbeute: 520 mg (82,2 % d.Th.)

$C_{18}H_{24}N_2O_3$ MG.: 316,4

Ber. : C 68,33 H 7,65 N 8,85

Gef. : C 68,02 H 7,69 N 8,87

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$): 1,4 t (CH_3-C-O); 4,3 q (O-CH_2-C); 6,5 (H_6); 6,9 (H_7); 7,4 d (H_4)

IR (KBr): 3290 (OH); 2930, 1660, 1620, 1520 u. 1480 cm^{-1}

Methode (b)

1,0 g (0,004 Mol) Carbinolamin und 2 ml Piperidin werden in 100 ml Dichlorethan 3 Stunden erhitzt; nach dem Erkalten läßt man das Reaktionsgefäß im Kühlschrank. Den Rückstand filtriert man ab (s.S. 122; 54), das Filtrat wird i. Vak. zum Trocknen gebracht. Den rotbräunlichen Rückstand, der bei Zugabe von Toluol zu Kristallbrei wird, nutscht man ab; dann wird mehrmals mit Toluol, anschließend mit Petrolether nachgewaschen. Die farblose Substanz kocht man kurz mit Wasser auf. Der unlösliche Rückstand ergibt 57a und schmilzt bei 186 °C; die Ausbeute beträgt 700 mg. Die Wassermutterlauge enthält 54; das analog der Methode (a) behandelt wird. Man erhält weitere 150 mg Substanz.

Aus Toluol umkristallisiert.
Gesamte Ausbeute: 750 mg (60 % d.Th.)
Schmp. : 187 °C

Methode (c)

57a kann ebenfalls erhalten werden, wenn man Carbinolamin 18 und eine äquivalente Menge Piperidin in wenig trockenem Tetrahydrofuran versetzt und bis zur Farbänderung erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotavapor abgedampft. Den verbliebenen braunen, öligen Rückstand nimmt man mit Toluol auf und stellt ihn im Kühlschrank ab. Der Niederschlag wird aus wenig Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 300 mg (47 % d.Th.)

Methode (d)

0,5 g (0,002 Mol) Carbinolamin 18 werden in 80 ml trockenem Tetrahydrofuran beim Erwärmen gelöst. In 20 ml absolutem Ethanol löst man 0,5 g Piperidiniumchlorid und gibt 20 ml Tetrahydrofuran zu. Die Mischung läßt man unter Rühren zu dem gelösten Carbinolamin tropfen. Nach der Beendigung des Zutropfens (ca. 1 Std.) läßt man weitere 4 Stunden bis zur Farbänderung erwärmen (bei einer Temp. von 60 - 70 °C). Beim Abkühlen der Reaktionslösung fällt das überschüssige Piperidiniumchlorid aus. Sp. 240 °C (Piperidiniumchlorid schmilzt

bei 245 - 248 °C). Die Mutterlauge wird im Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand mit Toluol behandelt.

Ausbeute: 100 mg (16 % d.Th.)

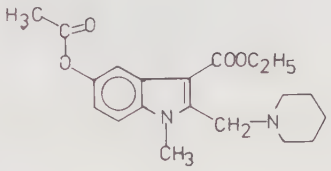
Methode (e)

In 250 ml Dioxan (pa) löst man 0,5 g (0,002 Mol) Carbinolamin 18; danach gibt man eine Mischung von 2 ml Piperidin und 0,5 g Piperidiniumchlorid zu. Der ganze Reaktionsansatz wird unter Rühren 15 Stunden erhitzt. Nach dem Erkalten gibt man Wasser zu und schüttelt mit Chloroform aus. Die Chloroformphase trocknet man über $CaCl_2$ und dampft am Rotavapor ab. Der Rückstand wird mit Toluol versetzt und über Nacht im Kühlschrank abgestellt. Der rötliche Breiniederschlag wird abgesaugt und mehrmals mit Toluol nachgewaschen, umkristallisiert aus Toluol.

Ausbeute: 200 mg (32 % d.Th.)

5-Acetoxy-1-methyl-2-piperidinomethyl-indol-3-carbonsäure-ethylester

(Acetylierungsprodukt von 57a)



Analog der Synthese von Acetylierungsprodukt 57d wird 57a umgesetzt (s.S. 132).

Farblose Substanz

Schmp. : 175 °C aus Benzin/Isopropylalkohol

$C_{20}H_{26}N_2O_4$ MG.: 358,4

Ber. : C 67,03 H 7,31 N 7,82

Gef. : C 67,01 H 7,06 N 7,69

IR (KBr) : 1770, 1695, 1220, 1110 cm^{-1}

^1H-NMR ($CDCl_3$):

piperidin-H: 2,5 ppm m(2 H)und 1,5 ppm m (3 H);

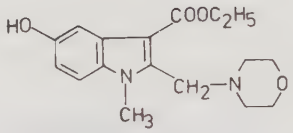
N-CH_3: 3,85 ppm s; 2-CH_2-: 4,1 ppm s;

O-CH_2-C: 4,30 ppm q (Ester); O-C-CH_3:

1,40 ppm t (Ester); O-C-CH_3: 2,40 ppm s;

H_4: 7,60 ppm d; $H_{6/7}$: 6,8 - 7,30 ppm m (2 H)

5-Hydroxy-1-methyl-2-morpholinomethyl-indol-3-carbonsäure-ethylester 57b



57b

In 20 ml Morpholin werden 0,5 g (0,002 Mol) Carbinolamin 18 gelöst. Nach 2 Tagen entsteht eine Farbänderung. Das überschüssige Morpholin wird am Feinvakuum abgezogen. Den Rückstand nimmt man mit Aceton auf und gibt Wasser dazu. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser aufgekocht. Der unlösliche Anteil an H_2O wird einmal aus Aceton, dann aus Toluol umkristallisiert.

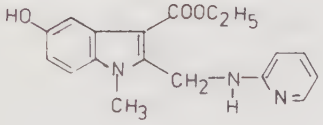
Ausbeute: 150 mg (24 % d.Th.)

Schmp. : 165 °C

$C_{17}H_{22}N_2O_4$ MG.: 318,4

Ber. :	C 64,13	H 6,97	N 8,80
Gef. :	C 64,06	H 6,91	N 8,46

5-Hydroxy-1-methyl-2[N-(2-pyridyl)-aminomethyl]-indol-3-carbonsäureethylester 57c



57c

1,0 g (0,004 Mol) Carbinolamin 18 und 5,0 g Aminopyridin werden in einem Rundkolben unter dem Rückfluß kurz bis zum Schmelzen erhitzt. Nach der Abkühlung bildet sich eine feste Masse, die wieder in wenig Ethanol gelöst wird. Man gibt Wasser zu, extrahiert mit Chloroform und entfernt das Lösungsmittel am Rotavapor. Der Rückstand wird mit Toluol gelöst und mit Petrolether zur Kristallisation gebracht, dann aus Benzin, Aceton/H_2O oder Chloroform mehrmals umkristallisiert.

Ausbeute: 416 mg (32 % d.Th.)

Schmp. : 135 °C

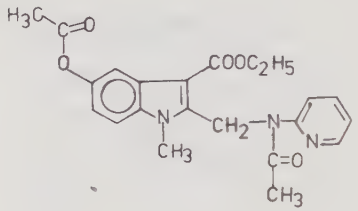
$C_{18}H_{19}N_3O_3$ MG.: 325,4

Ber. :	C 66,45	H 5,89	N 12,91
Gef. :	C 65,96 +)	H 5,76	N 12,23 +)

+) Analyse wurde durch Acetylierungsprodukt bestätigt.

5-Acetoxy-1-methyl-2[N-(2-pyridyl)-N-acetyl-methyl]-indol-3-carbonsäureethylester

(Acetylierungsprodukt von 57c)



Analog der Synthese von Acetylierungsprodukt 57d wird 57c umgesetzt (s.S. 132).

Schmp. : 158 °C (Benzin/Ligroin)

$C_{22}H_{23}N_3O_5$ MG.: 409,4

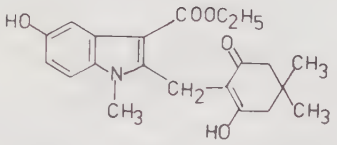
Ber. : C 64,54 H 5,66 N 10,26

Gef. : C 64,50 H 5,87 N 9,96

IR : 1765, 1690, 1665 cm^{-1}

^{1}H-NMR : 1,30 ppm t (O-C-CH_3-Ester); 2,0 ppm s (O-C-CH_3); 2,35 ppm s (N-C-CH_3); 3,70 ppm s (N-CH_3); 5,60 s (2-CH_2-); 8,8 - 7,0 ppm m (arom. Protonen)

5-Hydroxy-1-methyl-2[(1'-oxo-5',5'-dimethyl-3'-hydroxy-2'-cyclohexen-2-yl-methyl)]-indol-3-carbonsäureethylester 57d



57d

0,5 g (0,004 Mol) 5,5-Dimethyl-cyclohexan-dion-1,3 (Dimedon) und 0,41 g (0,006 Mol) Natriumethylat werden in 100 ml absolutem Ethanol unter kräftigem Schütteln gelöst. Danach werden 1,0 g (0,004 Mol) Carbinolamin 18 zugegeben und 15 Minuten erhitzt, bis eine klare braune Lösung entstanden ist. Das Reaktionsgemisch wird mit ca. 150 ml Wasser verdünnt, mit Eisessig vorsichtig angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Die organischen Phasen werden nach dem Trocknen über Natriumsulfat im Wasserstrahlvakuum destilliert.

Der gelbbraune Destillationsrückstand wird folgendermaßen aufgearbeitet:

(a) - in wenig Ethanol oder Aceton aufgenommen und im Eisschrank abgestellt. Die Mutterlauge wird abgezogen und wie in (b) aufgearbeitet.

(b) - in wenig Benzol gelöst und mit Petrolether gefällt. Dieser Vorgang wiederholt sich, bis die flockige Substanz ganz weiß wird, dann aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,97 g (65 % d.Th.)

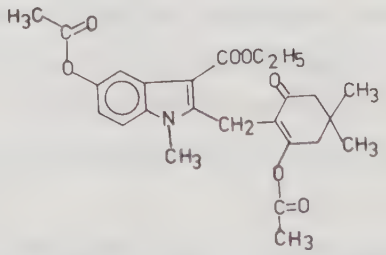
Schmp. : 218 °C

$C_{21}H_{25}NO_5$ MG.: 371,4

Analyse+): siehe Acetylierungsprodukt

5-Acetoxy-1-methyl-2 [(1'-oxo-5',5'-dimethyl-3'-ethoxy-2-cyclohexen-2-yl-methyl)]-indol-3-carbonsäureethylester

(Acetylierungsprodukt von 57d)



0,5 g (0,0013 Mol) 57d werden in Essigsäureanhydrid eine Stunde gekocht, anschließend am Rotavapor abgezogen. Der Rückstand wird in Isopropylalkohol erhitzt und abfil-

+) Analysen werden durch Acetylierungsprodukt nachgewiesen.

triert. Nach dem Erkalten kristallisiert eine weiße Sub-
stanz aus, die zur Analyse aus Ethanol umkristallisiert
wird.

Ausbeute: 0,4 g (68 % d.Th.)
Schmp. : 110 °C

$C_{25}H_{29}NO_7$ MG.: 455,5

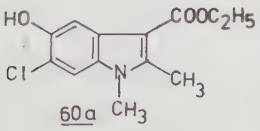
Ber. : C 65,92 H 6,42 N 3,07
Gef. : C 65,74 H 6,51 N 2,93
IR : 1765, 1675, 1665, 1200 cm^{-1}

^{1}H-NMR (in $CDCl_3$):

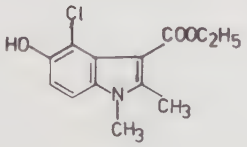
$N-CH_3$: 3,66 ppm s; $2-CH_2-$: 4,57 ppm t;
$O-CH_2-C$: 4,56 ppm q (Ester); $O-C-CH_3$: 1,46 t
(Ester); $O-C-CH_3$: 1,6 ppm s und 2,38 ppm s;
$-CH_2-$: 2,48 ppm s (4 H); CH_3: 1,13 ppm s (6 H);
H_4: 8,13 ppm dd; $H_{6/7}$: 7,63 - 7,13 ppm m (2 H)

5-Hydroxy-6-chlor-1,2-dimethyl-indol-3-carbonsäure-
ethylester 60a

5-Hydroxy-4-chlor-1,2-dimethyl-indol-3-carbonsäureethylester 61a



60a



61a

In 250 ml Dioxan (p.a.) werden 2,0 g (0,008 Mol) Carbinolamin und 5,0 g frisch destilliertes Acetylchlorid suspendiert und kräftig geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird kurz (ca. 5 Minuten) zum Sieden gebracht, bis eine Farbänderung eintritt. Man zieht das Lösungsmittel am Rotavapor ab und bringt es mit Toluol zur Kristallisation. Aus Ethylalkohol oder Aceton wird umkristallisiert.

60a:

Ausbeute: 0,9 g (43 % d.Th.)

Schmp. : 215 - 216 °C

$C_{13}H_{14}NO_3Cl$ MG.: 267,7

Ber. :	C 58,32	H 5,27	N 5,23	Cl 13,24
Gef. :	C 58,38	H 5,35	N 5,07	Cl 13,27

Aus der erhaltenen Toluollösung von 60a erhält man 150 mg (7 % d.Th.) von 61a. Das Lösungsmittel wird abgezogen und mit Ethanol versetzt. Nach einiger Zeit saugt man den Niederschlag ab und wäscht mit Petrolether nach. Aus Toluol wird umkristallisiert.

61a:

Ausbeute: 150 mg (7,2 % d.Th.)

Schmp. : 144 °C

$C_{13}H_{14}NO_3Cl$ MG.: 267,7

Ber. :	C 58,32	H 5,27	N 5,23	Cl 13,24
Gef. :	C 58,33	H 5,12	N 5,28	Cl 12,90

61a wurde auch nach folgenden Methoden dargestellt:

1.) Methode a

0,5 g (0,002 Mol) Carbinolamin und 0,5 g (0,004 Mol) Pyridiniumchlorid werden in 250 ml heißem Dioxan (pa) gelöst; dann werden 2 ml Pyridin zugegeben und 30 Minuten gelinde erwärmt. Nach dem Erkalten gibt man Wasser zu und schüttelt dreimal mit je 100 ml $CHCl_3$. Die Chloroformphase wird mit $CaCl_2$ getrocknet und i. Vak. zum Trocknen gebracht. Zur Kristallisation wird Aceton zugegeben.

Ausbeute: 300 mg (56 % d.Th.)

Schmp. : 144 °C

$C_{13}H_{14}N\,O_3Cl$ MG.: 267,7

Ber. :	C 58,32	H 5,27	N 5,23	Cl 13,24
Gef. :	C 58,33	H 5,15	N 5,26	Cl 13,01

2.) Methode b

In 100 ml getrocknetem Benzol werden 506 mg (0,002 Mol) Carbinolamin 18 und 1,0 g (1 mmol) Acetamidiniumchlorid kräftig geschüttelt, danach 5 Tropfen H_2SO_4 (konz.) zugegeben. Die violette Mischung wird unter Rühren ca. eine Stunde zum Sieden gebracht, bis eine farblose Lösung entsteht. Dann gibt man Wasser dazu und schüttelt kräftig. Die Benzolphase wird mit $CaCl_2$ getrocknet, dann i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird mit Isopropanol umkristallisiert. Nach 2 Tagen

bilden sich grünliche Nadeln, die mit Toluol wieder umkristallisiert werden.

Die Isopropanolmutterlauge wird nochmals abgezogen und der Rückstand mit Toluol zur Kristallisation gebracht - weitere 100 mg Substanz werden erhalten.

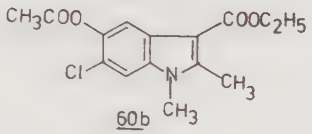
Gesamte Ausbeute: 500 mg (94 % d.Th.)

3.) Methode c

708 mg (0,0028 Mol) Carbinolamin 18 werden in 200 ml Dioxan (pa) warm (ca. 40 - 50 °C) gelöst. Die Lösung wird auf 5 - 10 °C abgekühlt und auf dieser Temperatur gehalten. Man leitet trockenen Chlorwasserstoff langsam bis zu einer Farbänderung zu hellgelb und dann kurz in raschem Strom ein. Die Lösung wird bräunlich.- Die ganze Einleitung dauert ca. 30 Minuten. - Dann wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird mit Toluol behandelt

Ausbeute: 200 mg (27 % d.Th.)

5-Acetoxy-6-chlor-1,2-dimethyl-indol-3-carbonsäure-ethylester 60b



60b

400 mg (0,0015 Mol) 5-Hydroxy-6-chlor-1,2-dimethyl-indol-3-carbonsäureethylester werden in 30 ml Essigsäureanhydrid und einigen Tropfen Pyridin 2 Stunden gekocht und am Rotavapor abgezogen. Der Rückstand wird aus Ethylalkohol (Ethanol) umkristallisiert.

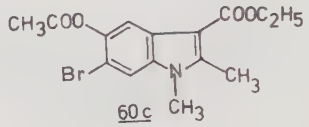
Ausbeute: 350 mg (75,5 % d.Th.)

Schmp. : 143 °C

$C_{15}H_{16}NO_4Cl$ MG.: 309

Ber. :	C 58,16	H 5,20	N 4,52	Cl 11,44
Gef. :	C 58,00	H 5,20	N 4,40	Cl 11,47

5-Acetoxy-6-brom-1,2-dimethyl-indol-3-carbonsäureethylester 60c



60c

In 10 ml Acetylbromid werden 0,5 g (0,002 Mol) des Carbinolamins 18 mit 3 Tropfen Pyridin versetzt. Es scheidet sich ein weißer Niederschlag ab, der sich bei gelegentlichem Schütteln wieder auflöst. Man stellt den Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur ab; anschließend wird i. Vak. abgezogen. Zu dem verbliebenen Rückstand gibt man Isopropylalkohol, nutscht ab und kristallisiert wiederum mit Isopropanol um.

Kristallform: weiße, wollartige Nadeln

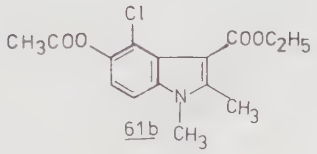
Ausbeute : 0,45 g (64 % d.Th.)

Schmp. : 160 °C

$C_{15}H_{16}NO_4Br$ MG.: 354,2

Ber. :	C 50,87	H 4,55	N 3,95	Br 22,56
Gef. :	C 50,88	H 4,54	N 3,82	Br 22,23

5-Acetoxy-4-chlor-1,2-dimethyl-indol-3-carbonsäure-ethylester 61b



61b

In 15 ml Acetylchlorid werden 400 mg (0,0016 Mol) Carbinolamin 18 und 0,2 g trockenes Pyridin versetzt. Nach kurzer Zeit fällt ein weißflockiger Niederschlag aus. Der Reaktionskolben wird in den Kühlschrank gestellt. Nach einer Stunde filtriert man den Niederschlag ab (hygroskopisch) +). Am Rotavapor wird die Mutterlauge abgezogen und mit Isopropanol umkristallisiert.

Neben 61b wird aus Isopropanol 61a in 35%iger Ausbeute erhalten und aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 144 °C.

61b:

Ausbeute: 210 mg (42,5 % d.Th.)

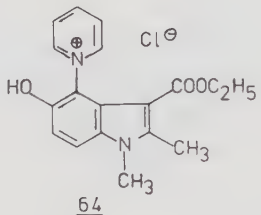
Schmp. : 115 °C

$C_{15}H_{16}NClO_4$ MG.: 309,8

Ber.:	C 58,16	H 5,21	N 4,52	Cl 11,44
Gef.:	C 57,83	H 5,29	N 4,52	Cl 11,80

+) Wahrscheinlich Pyridinium · HCl.

N- 1,2-Dimethyl-5-hydroxy-3-carbethoxy-4-indolyl - pyridiniumchlorid 64



64

In 50 ml trockenem Pyridin werden 1,0 g (0,004 Mol) Carbinolamin 18 und 0,3 g (0,0038 Mol) Acetylchlorid versetzt. Bei Raumtemperatur bilden sich nach 4 Tagen gelbe Kristalle. Diese werden abgenutscht und mit wenig Pyridin gewaschen. Es ergibt 700 mg Substanz. Die Pyridinmutterlauge wird i. Vak. abgezogen und der ölige Rückstand mit Dichlorethan versetzt; man erhält weitere 150 mg (64), aus Pyridin oder Essigsäure umkristallisiert.

Die Dichlorethanlösung von 64 wird am Rotavapor abgezogen. Der Rückstand wird mit Wasser erhitzt und abfiltriert; nach dem Erkalten fällt 61a in einer Ausbeute von 19 % aus (wieder aus Wasser umkristallisiert).

64:

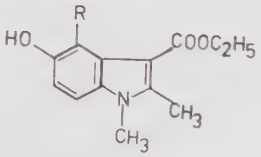
Gesamte Ausbeute: 850 mg (61 % d.Th.)

Schmp. : 230 °C (zer.) (aus Pyridin)

$C_{18}H_{19}N_2O_3Cl$ MG.: 346,8

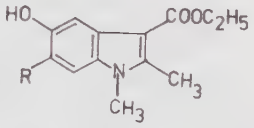
Ber.:	C 62,34	H 5,52	N 8,08	Cl 10,22
Gef.:	C 62,20	H 5,30	N 8,18	Cl 10,41

5-Hydroxy-4-(6)-(hydroxyphenyl)-indol-Derivate 66 und 67



66

+

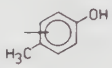


67

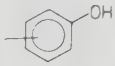
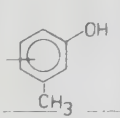
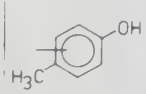
a: R =

b: R =

c: R =



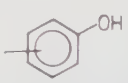
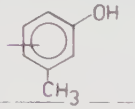
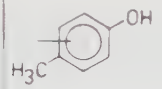
In einem Gewichtsverhältnis von 1:2 wird 18 mit Phenol bzw. m- oder p-Kresol geschmolzen oder 3-6 Stunden in THF erhitzt. Den Ansatz schüttelt man kräftig mit Petrolether, läßt absetzen und dekantiert. Der ölige Rückstand wird mit Toluol versetzt und im Kühlschrank abgestellt. Beim Kratzen bildet sich 5-Hydroxy-indol-Derivat 3. Aus der Mutterlauge erhält man stets ein Gemisch von 66 und 67, das teilweise durch fraktionierte Kristallisation zur spektroskopischen Untersuchung gebracht wird (s. Tabelle 17 und 18).

Bez	R	H^1 - NMR-Spektren - Daten* (ppm)								IR - Daten (cm^{-1})	
		N-CH_3	2-CH_3	O-C-CH_3	O-CH_2-C	$H_{4/6}$	H_6 und H_7	Phenyl-H	arom.-CH_3	OH	O ‖ -C-OC_2H_5	OH
66a 67a		3,7 s	2,5 s 2,7 s	0,9 t 1,3 t	3,8 q 4,3 q	7,4 d (J 2 Hz)	7,3 u. 6,9 (m)	7,2 (4H)	-	7,8	1650	3320
66b 67b		3,8 s	2,3 s 2,5 s	0,9 t 1,3 t	3,8 q 4,3 q	7,5 d (J 2Hz)	7,4 u. 7,0 (m)	7,2-6,58 (3H)	2,75 s	7,5	1660	3320
66c 67c		3,8 s	2,3 s 2,5 s	0,9 t 1,3 t	3,8 q 4,25 q	7,4 d	7,35 u. 6,7 (m)	7,2-6,85 (3H)	2,6 s	7,55	1660	3320

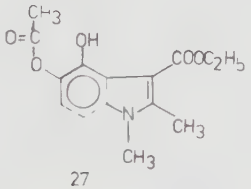
* aus isomerem Gemisch

Tabelle 17

Tabelle 18

Bez.	R	Bruttoformel Mol Gew.	Schmp.	Umkrist
66a		$C_{19}H_{19}NO_4$ 325,4	192°C	Ligroin
67a			112°C	Isopropanol
66b		$C_{20}H_{21}NO_4$ 339,4	148°C	Benzol/Hexan
67b			79-80°	Ligroin
66c		$C_{20}H_{21}NO_4$ 339,4	216°C	Acetonitril
67c			198°C	Toluol/Petroläther

5-Acetoxy-4-hydroxy-1,2-dimethyl-indol-3-carbonsäure-ethylester 27



27

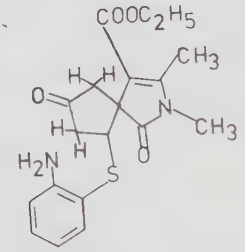
1,3 g (0,0052 Mol) Carbinolamin 18 und 0,4 g (0,0042 Mol) 2-Aminophenol werden in 100 ml Essigsäure versetzt, nach 2 Tagen wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und mit Toluol zur Kristallisation gebracht und aus Toluol oder Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 20 %

Schmp. : 198 °C

Mischschmelzpunkt mit authentischem Material: 195 °C [34, 72]

1,2-Dimethyl-6,9-dioxo-8-(2-amino-thiophenyl)-1-aza-spiro[4,4]non-2-en-3-carbonsäureethylester 72



72

Die Chlorbenzolmutterlauge von 73 wird am Rotavapor abgedampft und mit Ether zur Kristallisation gebracht. Der kristalline Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: ca. 200 mg (4 % d.Th.)

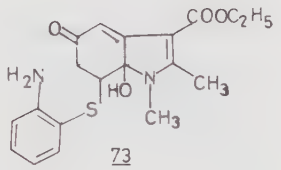
Farblose Kristalle

Schmp. : 120 °C (Ethanol)

$C_{19}H_{22}N_2O_4S$ MG.: 374,46

Ber. :	C 60,94	H 5,92	N 7,48	S 8,56
Gef. :	C 61,04	H 5,90	N 7,43	S 8,63

1,2-Dimethyl-5-oxo-7-[2-amino-thiophenyl]7a-hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydro-indol-3-carbonsäureethylester 73



73

Eine Mischung von 3,0 g (0,01 Mol) Carbinolamin 18 in 20 ml trockenem Pyridin und 3,0 g (0,02 Mol) 2-Aminothiophenol (exotherme Reaktion) wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der hochviskose Rückstand wird mit Chlorbenzol versetzt; nach kurzer Zeit wird der entstandene Niederschlag abgenutscht und mit Petrolether nachgewaschen.

Ausbeute: 3,1 g (83 % d.Th.)

gelbe feinnadelige Substanz

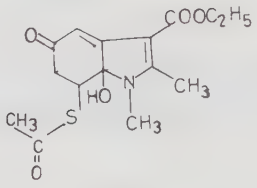
Schmp. : 150 °C (aus Toluol)

$C_{19}H_{22}N_2O_4S$ MG.: 374,46

Ber. :	C 60,94	H 5,92	N 7,48	S 8,56
Gef. :	C 60,72	H 5,84	N 7,18	S 8,72

IR (KBr): 3420 u. 3400 (NH_2); 3320 (OH); 1700 u. 1680; 1600 cm^{-1}

1,2-Dimethyl-5-oxo-7-thioacetoxy-7a-hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydro-indol-3-carbonsäureethylester 75a



75a

Analog der Darstellung von 73 werden 2,5 g (0,01 Mol)(s.S. 145 18 und 5 ml Thioessigsäure in 20 ml trockenem Pyridin umgesetzt.

Ausbeute: 2,1 g (65 % d.Th.) gelbe Substanz

Schmp. : 150 °C (aus Toluol)

$C_{15}H_{19}NO_5S$ MG.: 325,39

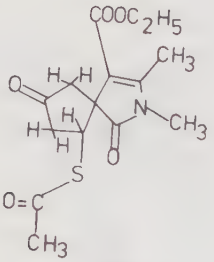
Ber. :	C 55,37	H 5,88	N 4,30	S 9,85
Gef. :	C 53,37	H 5,96	N 4,10	S 10,01

IR (KBr): 3190 (OH); 1715; 1695; 1620; 1590 cm^{-1}

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):

1,30 ppm t ($O=C-CH_3$); 2,43 ppm s ($2-CH_3$);
2,28 ppm s ($S-CO-CH_3$); 3,035 ppm ($N-CH_3$);
4,15 ppm q ($C-CH_2-O$); 6,04 ppm s (OH)
H_6eq : 2,47 ppm dd (J = 2 u. 18 Hz)
H_6ax : 3,26 ppm dd (J = 5 u. 18 Hz)
H_7eq : 4,52 ppm dd (J = 2 u. 5 Hz)

1,2-Dimethyl-6,9-dioxo-7-thioacetoxy-1-aza-spiro[3,5]non-2-en-3-carbonsäureethylester 76a



76a

0,5 g (0,0015 Mol) 75a werden in 20 ml Chlorbenzol zwei Stunden zum Sieden erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Der Rückstand wird mit Toluol versetzt und zum Auskristallisieren im Kühlschrank gelassen.

Eckige, farblose Kristalle

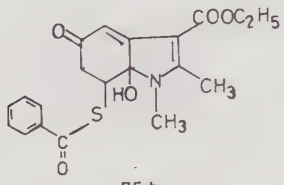
Ausbeute: 0,4 g (82 % d.Th.)

$C_{15}H_{19}NO_5S$ MG.: 325,39

Ber. :	C 55,37	H 5,88	N 4,30	S 9,85
Gef. :	C 55,28	H 5,94	N 4,19	S 9,82

IR (KBr): 1740, 1730, 1700, 1620 cm^{-1}

1,2-Dimethyl-5-oxo-7-thiobenzoyl-7a-hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydro-indol-3-carbonsäureethylester 75b



75 b

Analog zur Synthese von 73 bzw. 75a werden 2,0 g (0,008 Mol) Carbinolamin 18 und 2,0 g (0,014 Mol) Thiobenzoesäure in 200 ml trockenem Pyridin umgesetzt.

Ausbeute: 2,8 g (90 % d.Th.)

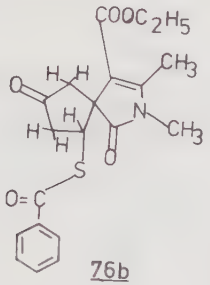
gelbe, wollige Substanz

Schmp. : 178 °C (aus Toluol)

$C_{20}H_{21}NO_5S$ MG.: 387,46

Ber. :	C 62,00	H 5,46	N 3,62	S 8,28
Gef. :	C 61,98	H 5,49	N 3,43	S 8,25

1,2-Dimethyl-6,9-dioxo-8-thiobenzoyl-1-aza-spiro[4,4]non-2-en-3-carbonsäureethylester 76b



76b

Analog der Darstellung von 76a (s.S. 147) werden 0,7 g (0,0018 Mol) 75b in Chlorbenzol zur Reaktion gebracht.

Ausbeute: 0,5 g (72 % d.Th.)

Farblose Kristalle

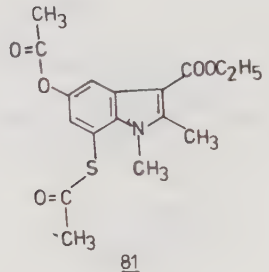
Schmp. : 130 °C (aus Toluol)

$C_{20}H_{21}NO_5S$ MG.: 387,46

Ber. :	C 62,00	H 5,46	N 3,62	S 8,28
Gef. :	C 61,99	H 5,62	N 3,51	S 8,26

IR (KBr): 1750, 1725, 1685, 1620, 1580 cm^{-1}

5-Acetoxy-1,2-dimethyl-7-thioacetoxy-indol-3-carbonsäure-ethylester 81



81

Analog zur Darstellung von 73 und 75 werden 2,5 g (0,01 Mol) Carbinolamin 18 mit 2,5 g (0,016 Mol) N-Acetyl-L-cystein 77 umgesetzt. Es bildet sich ein gelb gelartiger Rückstand. Das hochviskose Produkt trocknet nach längerem Stehen in Form einer Festmasse aus, das beim Verreiben als gelbes Kristallinpulver übergeht und bei 89 - 90 °C schmilzt (aus Nitromethan). Beim Kochen des gelben Produkts mit HCl/Wasser entsteht eine farblose schmierige Substanz, die weiter mit Essigsäureanhydrid erhitzt wird. Man zieht das Lösungsmittel ab. Der zurückgebliebene Rückstand wird mit Ethanol gelöst und mit wenig Wasser versetzt. Nach einiger Zeit kristallisiert 81 aus.

Ausbeute: 160 mg (5 % d.Th.)

Schmp. : 115 °C (aus Ethanol)

$C_{17}H_{19}NO_5S$ MG.: 349,41

Ber. : C 58,44 H 5,48 N 4,01 S 9,18

Gef. : C 58,22 H 5,56 N 3,99 S 8,96

IR (KBr): 1750, 1710, 1690 cm^{-1} (C=O)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):

2,45 ppm s (CH_3-CO-S); 2,35 ppm s (CH_3-C-O);
2,8 ppm s (2-CH_3); 4,0 ppm s (N-CH_3),
4,4 ppm q (O-CH_2-C); 1,42 ppm t (O-C-CH_3);
8,1 ppm d (H_4); 7,1 ppm d (H_6) J = 2 Hz

MS: (M^+) = 349 Int. 22 %; m/e 307 / 36 % (Keten);
Basispeak m/e 265 / 100 % (Keten);
m/e 219 / 18 % (Ethanol)

Literaturverzeichnis

1) C.D. Nenitzescu, Bull. Soc. Chim. Romania, 11, 37 (1929)

2) R.S.J. Beer, H.F. Davenport and A. Robertson, J. Chem. Soc., 1262 (1953)

3) A.N. Grinev, N.K. Kul'bovskaya and A.P. Terent'ev, J. Gen. Chem. USSR, 25, 1355 (1955); Chem. Abstr., 50, 4093 (1956)

4) G. Domschke and H. Fürst, Chem. Ber., 92, 3244 (1959)

5) J. Wrotek, Z. Lukasiewicz and S. Sabiniewicz Rocz. Chem., 41, 1391 (1967); Chem. Abstr., 68, 95614 (1968)

6) A.N. Grinev, V.N. Ermakova and A.P. Terent'ev, Proc. Acad. Sci. USSR, 613 (1958); Chem. Abstr., 53, 1187 (1959)

7) A.N. Grinev, V.I. Shvedov and I.P. Sugrobova, J. Gen. Chem. USSR, 31, 2140 (1961); Chem. Abstr., 56, 4710 (1962)

8) S.A. Monti, J. Org. Chem. 31, 2669 (1966)

9) A.N. Grinev, V.I. Shvedov and E.K. Panisheva, Zh. Org. Khim., 1, 2051 (1965); Chem. Abstr. 64, 9669 (1966)

10) W.A. Remers und R.K. Brown, in W.J. Houlihan Heterocyclic compounds- Indoles; Part I pp. 413 - 436 (1972)

11) S. Patai, The chemistry of the quinonoid compounds - Part II - Wiley-Intersciene, New York (1974)

12) Günter Domschke, Z. Chem. 6, 41 (1966)

13) Günter Domschke und H. Fürst, Chem. Ber. 92, 3244 (1959)

14) Y. Yamada und M. Matsui, Agr. Biol. Chem. 34, 724 (1970)

15) Grinev, Uretskaya und Liberman; Chim geteroc. soed. 3, 335 (1971)

15a) A.N. Grinev, V.N. Ermakova und A.P. Teret'ev, Z. Obsc. Chim 32, 1948 (1962); Chem. Abstr. 58, 4498f (1963)

16) D. Raileanu, M. Palaghita and C.D. Nenitzescu, Tetrahedron 27, 5031 (1971)

17) U. Kuckländer, Tetrahedron 28, 5251 (1972)

18) F. Eiden und U. Kuckländer, Arch. der Pharmazie 304 Band, Heft 1, 57 (1970)

19) G.O. Potts, J. Med. Chem. 10, 264 (1967)

19a) Poletto, Allen, Sloboda und Weis, J. med. Vol. 16, 757 1973

20) E.A. Steck, R.P. Brundage and L.T. Fletcher, J. Org. Chem. 24, 1750 (1959)

21) A.N. Grinev, V.N. Ermakova, E. Vrotek and A.P. Terent'ev, J. Gen. Chem USSR, 29, 2742, (1959); Chem. Abstr., 54, 10992 (1960)

22) A.N. Grinev, N.E. Rodzevich and A.P. Terent'ev, J. Gen. Chem. USSR, 27, 1759 (1957); Chem. Abstr., 52, 3762 (1958)

23) A.N. Grinev, V.N. Ermakova, I.A. Mel'nikova and A.P. Terent'ev, J. Gen. Chem USSR, 31, 2146 (1961); Chem. Abstr., 56, 10075 (1962)

24) G.R. Allen, jr., C. Pidacks and M.J. Weis, Chem. Ind. (London), 2096 (1965)

25) G.R. Allen, jr., and M.J. Weis, Chem. Ind. (London) 117, (1966)

25a) G.R. Allen, jr., Charles Pidacks and Martin G. Weiss, J. Amer. Chem. Soc. 88, 2536 (1966)

26) G.R. Allen, jr., J.F. Poletto and M.J. Weiss, J. Amer. Chem. Soc. 86, 3878 (1964)

27) J. Wrotek, S. Sabiniewicz and Z. Lukasiewicz, Rocz. Chem., 41, 1119 (1967); Chem. Abstr., 68, 68820 (1968)

28) J. Wrotek, Z. Lukasiewicz and S. Sabiniewicz, Polish Patent, 55, 436 (1968); Chem. Abstr., 70, 77782 (1969)

29) J. Wrotek, S. Sabiniewicz and Z. Lukasiewicz, Polish Patent, 55, 437 (1968); Chem. Abstr., 70, 77781 (1969)

30) D. Raileanu und C.D. Nenitzescu, Rev. Roum. Chim 10, 399 (1965); Chem. Abstr., 63, 9903 (1965)

31) U. Kuckländer, Tetrahedron, Vol. 29 pp. 921-927 Pergamon Press, (Great Britain), (1973)

32) R.S.J. Beer, K. Clark, F. Davenport and A. Robertson, J. Chem. Soc. 2029 (1951)

33) H.J. Teuber and G. Thaler, Chem. Ber., 91, 2253 (1958)

34) U. Kuckländer, Tetrahedron, Vol. 28, Pergamon Press, (GB) 5251 (1972)

35) U. Kuckländer, Archiv der Pharmazie, 304 Band, Heft 8, S. 602 - 614 (1970): Verlag Chem., GmbH, Weinheim/Bergstr.

36) P.C.S. Simon, Tabl. zur Strukturaufklärung org. Verb. mit spektr. Methoden; Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, S. U 150 (1976)

37) DMS UV-Atlas; Org. Verbindungen, Verlag Chemie, Weinheim, Butterworths, London Vol. 1 H 21/1 (1966)

38) Hermann Kienitz, Massenspektrometrie, Verlag Chem. GmbH Weinheim/Bergstr., S. 436 (1968)

39) Günter Domschke, J. für Praktische Chemie 4. Reihe Band 32, 140 - 143 (1966)

40) U. Kuckländer, Tetrahedron Vol. 31, 1631 (1975)

41) H. Ahlbrecht und S. Fischer, Tetrahedron Vol. 26 pp 2837 - 2848 (1970)

42) Pretsch C.S. Simon, Tabl. zur Strukturaufklärung org. Verbindungen, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York S. I 85 (1976)

43) E. Breitmaier und G. Bauer, ^{13}C-NMR-Spektroskopie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart S. 305 - 309 (1977)

44) H.J. Teuber und G. Staiger, Chem. Ber. 89, 489 (1956)

44a) H.J. Teuber und G. Staiger, Chem. Ber. 88, 802 (1955)

45) J. Cason, Org. Reactions 4, 305 (1948)

46) S. Dukler, M. Wilchek and D. Lavie, Tetrahedron Vol. 27, 607 (1971)

47) H.R. Christen, Grundlagen der org. Chemie, Verlag Sauerländer, Aarau-Diesterweg-Salle-Frankfurt am Main, 2, 294 (1972)

48) U. Kuckländer, Tetrahedron Letters No. 23, 2093 (1971)

49) Tadashi Suehiro and Koji Eimura, Bull. Chem. Soc. Japan 42(3), 737 - 740 (1969)

49a) Tadashi Suehiro, Chem. Ber. 100, 905 (1967)

49b) Tadashi Suehiro, Chem. Ber. 100, 915 (1967)

50) I.S.Y. Wang and E.W. Warnhoff, Chem. Communication 1158 (1969)

51) J.B. Stothers, I.S.Y. Wang, D. Ouchi, E.W. Warnhoff, J. Am. Chem. Soc. 93, 6702 (1971)

52) V.I. Minkin, L.P. Olekhnovich, Yu A. Zhdanov, Z.N. Budarina and V.P. Metlushenko, Tetra. Lett. No. 7 pp 563 - 566 (1974)

53) H.L. McPherson and B.W. Pouder, J. Heterocyclic Chem. 15, 43 (1978)

54) E. Bernatek and I. Bo, ibid., 13, 337 (1959)

55) A.N. Grinev and A.P. Terent'ev, J. Gen. Chem. USSR 28, 80 (1958); Chem. Abstr., 52, 12830 (1958)

56) A.N. Grinev, P. Bon-Khvar, V.N. Frosin and A.P. Terent've, J. Gen. Chem. USSR 26, 603 (1956); Chem. Abstr., 50, 13860 (1956)

57) A.N. Grinev, P. Bon-Khvar and A.P. Terent've, Vesnik. Moskov. Univ. 11, Ser. Fiz. Mat. i Estestven Nauk, No. 2, 91 (1956); Chem. Abstr. 50, 16737 (1956)

57a) A.N. Grinev, N.K. Venevtseva and A.P. Terent'ev
J. Gen. Chem USSR, 28, 1850 (1958);
Chem. Abstr. 53, 1296 (1959)

58) Ried und Wiedemann, Chem. Ber. 102, 2684 - 2687 (1969)

59) G.M. Whitesides, David Holtz and John Roberts
J. Am. Chem. Soc. 86, 2628 (1964)

60) Dean L. Griffith and John D. Roberts
J. Am. Chem. Soc. 87, 4089 (1965)

61) N.S. Bowman, D.E. Rice and B.R. Switzer
J. Am. Chem. Soc. 87, 4477 (1965)

62) P. Madhavan Nair and John D. Roberts
J. Am. Chem. Soc. 79, 4565 (1957)

63) M. van Gorkon, Quarterly Reviews 23, 14 - 29 (1968)

64) N. Someswari, K. Srihari und V. Sundaramurthy;
Heterocyclische Reihe, 7801-245, p. 91 (1978); (Page 14)
Synthesis communication p. 609 (1977)

65) A.N. Kost, L.G. Yudin und E. Ya. Zinchenko; Khim.
Geterotsikl. Soedin. 1973, 3 332-336 (1973):
Chem. Information-Heterocyclische Reihe p. 131 (1973)

66) Pinchas Laulicht, Infrared Spectra of Labelled
Compounds, Academic Press-London and New York
pp. 141 - 142 (1971)

67) H. Ahlbrecht und F. Kröhnke, Ann. Chem. 701, 126 (1967)

68) Charles J. Pouchert, The Aldrich Lirary of Infrared
spectra, Aldrich Chemical Co., INC U.S.A. 953/980
(1970)

69) Nicholas Dennis and Yoshito Takeuchi, J. Org. Magnetic Resonance, Vol. 8 pp 24 - 27 (1976)

70) U. Kuckländer, Tetrahedron Vol. 31 pp 2289 - 2292 (1975)

71) Joseb Seibl, Massenspektrometrie, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main S. 157 (1970)

72) Die Substanzen sind auf Grund des Schmelzpunktes, sowie des IR-spektroskopischen und dc Vergleichs mit dem authentischen Material identisch.

Lebenslauf

28. 7. 1942	Geboren in Eket / Nigeria
1948 - 1955	Grundschule, Missionary School, Eket
1956 - 1959	Oberschule; West African Peoples Institute, Calabar & Holy Family College, Oku Abak
1960 - 1966	Tätigkeit: als Beamter im Ministerium für Information, Lagos, Nigeria
Ende 1966 - 1968	Herder-Institut der Karl-Marx-Universität Leipzig, DDR
WS 1968/69 - 1970	Studium der Pharmazie an der Martin-Luther-Universität in Halle a.d. Saale
1971	Pharmazeutisches Praktikum in der Internationalen Apotheke, Stuttgart
Oktober 1971	Studium der Pharmazie an der Universität Bonn
1975	Staatsexamen und Erteilung der deutschen Approbation
Oktober 1975	Fortgeschrittenen-Praktikum für Doktoranden und anschließend die vorliegende Dissertation unter der Anleitung von Herrn Prof. U. Kuckländer. Ich wurde als wissenschaftlicher Hilfsassistent an der Philipps-Universität Marburg/Lahn beschäftigt.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren:

Brandes, Brandenburger, Feltkamp, Fickentscher, Jaeger, Kating, Krieglstein, Kuckländer, List, Müller, Nettesheim, Pachaly, Puff, Reimann, Roeder, Roth, Steiner, Thofern, Tschesche, Unger und Zymalkowski.